

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/107234>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

P. G. A. B. WIJDEVELD

HET CONCENTREREND
EN WATER-UITSCHEIDEND
VERMOGEN
VAN DE NIEREN
IN HET BIJZONDER BIJ
HYPERTHYREOIDIE

RENAL CONCENTRATING
AND WATER EXCRETING CAPACITY IN
HYPERTHYROIDISM

HET CONCENTREREND EN
WATER-UITSCHEIDEND VERMOGEN
VAN DE NIEREN
IN HET BIJZONDER BIJ
HYPERTHYREOIDIE

HET CONCENTREREND EN
WATER-UITSCHEIDEND VERMOGEN
VAN DE NIEREN
IN HET BIJZONDER BIJ
HYPERTHYREOIDIE

RENAL CONCENTRATING
AND WATER EXCRETING CAPACITY IN
HYPERTHYROIDISM

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE R. K. UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. J. P. M. VAN DER PLOEG O.P., HOOGLERAAR
IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID,
VOLGENS HET BESLUIT
VAN DE SENAAAT DER UNIVERSITEIT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 9 JUNI 1961
DES NAMIDDAGS OM 4 UUR

DOOR
PAUL GERARD ANDRE BENEDICTUS
WIJDEVELD
GEBOREN TE HAARLEM

1961
DEKKER EN VAN DER VEGT
UTRECHT-NIJMEGEN

PROMOTOR: PROF. DR. C. L. H. MAJOOR

*Dit onderzoek werd verricht in de Interne Universiteitskliniek
van het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen
(Directeur Prof. Dr. C. L. H. Majoor)*

INHOUD

Inleiding

HOOFDSTUK I

Nieuwe opvattingen over de regeling van de osmolaliteit van de urine door de nieren 10

1. Inleiding	10
2. Osmose en osmolaliteit	10
3. Enkele gegevens over de anatomie van de nier	12
4. De betekenis van het niermerg voor de regeling van de osmolaliteit van de urine	15
5. De theorie van tegenstroomsystemen en hun mogelijke betekenis voor de opbouw en het onderhoud van de niermerghypertonie	17
6. De aard van het zogenaamde 'Einzeleffekt' in de lis van Henle	23
7. De localisatie van het 'Einzeleffekt' in de lis van Henle	25
8. De concentraties van natrium en ureum in het hypertone niermerg	27
9. Vorming van hypertonie in het niermerg door de verzamelbuis	29
10. De vasa recta als tegenstroom-uitwisselingssysteem	30
11. De betekenis van de hoeveelheid en de aard van de uitgescheiden stoffen voor de renale osmoregulering; osmotische diurese	34
12. De osmolaliteit van het niermerg tijdens waterdiurese	37
13. Het werkingsmechanisme van vasopressine	39
14. De betekenis van de bijnierschorsfunctie voor de renale osmoregulering	43
15. De betekenis van de lichaamscirculatie voor de renale osmoregulering	50
16. Samenvatting	54

HOOFDSTUK II

Verantwoording en beschrijving van de gebruikte methoden 57

1. Inleiding	57
2. De concentratieproef	57
3. De invloed van vasopressinetannaat in olie	66
4. De zogenaamde Carterproef	66
5. De waterdiureseproef	73
6. De bepaling van de osmolaliteit van urine en plasma	78
7. Benaderende bepaling van de osmolaliteit van urine	80
8. Overige gebruikte methoden	82
9. Details over de statistische bewerkingen	83

HOOFDSTUK III

Beschrijving van de waarnemingen over de renale osmoregulering bij lijders aan hyperthyreoïdie

88

1. Inleiding 88
2. Hyperthyreoïdie met hypercalciemie 89
3. Hyperthyreoïdie zonder hypercalciemie; concentrerend vermogen 100
4. Hyperthyreoïdie zonder hypercalciemie; water-uitscheidend vermogen 112

HOOFDSTUK IV

Beschouwingen over het verband tussen schildklier- en nierfunctie naar aanleiding van literatuurgegevens

118

1. Inleiding 118
2. Het diuretische effect van de schildklierfunctie en van toediening van schildklierpreparaten 119
3. Het effect van vasopressine bij hyperthyreoïdie 123
4. Andere graadmeters voor de nierfunctie bij hyperthyreoïdie 124
5. De circulatoire verhoudingen bij hyperthyreoïdie; stoornissen van het concentrerend vermogen van de nieren bij hemodynamisch vergelijkbare toestanden 125
6. Hyperthyreoïdie en calciumhuishouding 127
7. Hyperthyreoïdie met hypercalciemie 129
8. Nefrogene diabetes insipidus, in het bijzonder bij hypercalciemie en hypercalciurie 135
9. Het water-uitscheidend vermogen van de nieren bij hyperthyreoïdie 139
10. Dehydratie als pathogenetisch moment voor de thyreotoxische storm 139

HOOFDSTUK V

Samenvattende beschouwingen

145

HOOFDSTUK VI

Renal concentrating and water excreting capacity in hyperthyroidism

149

BIBLIOGRAFIE

1. Hoofdstuk I 155
2. Hoofdstuk II 163
3. Hoofdstuk III 165
4. Hoofdstuk IV 166

INLEIDING

DIT PROEFSCHRIFT is het verslag van een onderzoek over het concentrerend en water-uitscheidend vermogen van de nieren bij lyders aan hyperthyreoidie. De aanleiding tot deze studie was een waarneming in de kliniek. Bij een lyder aan ernstige hyperthyreoidie werd een polyurie gevonden. Beperking van de vochtopneming leidde tot een ernstige dehydratietoestand, die klinisch geleek op de zogenaamde thyreotoxische storm. Hierna werden bij een gericht onderzoek van een groep lyders aan hyperthyreoidie herhaaldelijk lichtere stoornissen van het concentrerend en water-uitscheidend vermogen van de nieren gevonden.

Het onderzoek werd verricht in een periode, waarin het inzicht in de osmoregulatorische functie van de nieren belangrijk werd vergroot. Vooral intrarenale osmoregulatorische mechanismen zijn in de afgelopen tien jaren intensief onderzocht. Een uitvoerig overzicht van de resultaten van dit onderzoek is in de nederlandse literatuur niet aanwezig. Daarom is getracht om ter inleiding in Hoofdstuk I de recente aanwinsten op dit gebied van de nierfysiologie te bespreken.

In Hoofdstuk II worden de methoden beschreven, waarmee de osmoregulatorische functie van de nieren bij hyperthyreoidie werd bestudeerd. Zij worden verantwoord op grond van literatuurgegevens.

Hoofdstuk III is gewijd aan de beschrijving van de bevindingen bij het onderzoek naar het concentrerend en water-uitscheidend vermogen van de nieren bij hyperthyreoidie.

In Hoofdstuk IV wordt de literatuur besproken over een aantal vraagstukken, van mogelijk belang voor de interpretatie van de gevonden resultaten.

In Hoofdstuk V wordt getracht om, bij wijze van samenvatting, de beschikbare experimentele gegevens te confronteren aan het verrichte literatuuronderzoek met de bedoeling om te komen tot een interpretatie van de gevonden afwijkingen.

Hoofdstuk VI geeft een overzicht van het gehele proefschrift in de engelse taal.

Een klinisch onderzoek eist grotere kennis, ervaring en energie dan de eenling gewoonlijk kan opbrengen. Het is steeds mede het resultaat van de ideeën, de adviezen, het vakmanschap en de toewijding van anderen. De schrijver vermeldt gaarne, dat hij zijn opleiding tot arts ontving aan de Gemeentelijke Universiteit te Amsterdam. Daarnaast spreekt hij zijn erkentelijkheid uit voor de belangstelling en de actieve medewerking van de wetenschappelijke en de verpleegkundige staf van de Interne Universiteitskliniek van het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen en van de afdelingen Medische Illustratie en Instituut voor toegepaste Wiskunde van de R. K. Universiteit te Nijmegen. De typografische uitvoering van dit proefschrift is verzorgd door Aldert Witte.

HOOFDSTUK I

NIEUWE OPVATTINGEN OVER DE REGELING VAN DE OSMOLALITEIT VAN DE URINE DOOR DE NIEREN

1. Inleiding

DE OPVATTINGEN over de manier, waarop de nieren de osmolaliteit van de urine regelen, zijn de laatste jaren in menig opzicht veranderd. De belangrijkste ontdekking op dit terrein is rond 1951 gedaan door de Zwitserse fysisch-chemici HARGITAY en KUHN. Zij waren getroffen door het feit, dat zowel de nefronen als de bloedvaten in het niermerg lisvormig verlopen, terwijl in de fysische chemie lisvormige systemen, bekend als tegenstroomsystemen, worden gebruikt om concentratiegradienten op te wekken. Daarom hebben zij de hypothese opgesteld, dat de lisvormige architectuur van de niermergstructuren een rol zou kunnen spelen bij de vorming van geconcentreerde urine. Hoezeer deze theorie aanvankelijk in strijd leek met de bestaande opvattingen blijkt uit het feit, dat de bekende Amerikaanse nierfysioloog HOMER SMITH, na kennismaking er van in 1950 (SMITH 1959, pag. 296), nog in 1956 heeft geschreven, dat de lisvorm van de lis van Henle moest worden beschouwd als '*a consequence of organogenesis rather than to have any special functional significance*' (SMITH 1956, pag. 10). In het vervolg van dit hoofdstuk zal blijken, dat veel argumenten pleiten voor de opvatting, dat de lisvorm van de lis van Henle wel degelijk betekenis heeft voor de nierfunctie. Het is uiteraard niet mogelijk om alle onderzoeken op dit terrein te bespreken. Daarvoor zij verwezen naar samenvattende artikelen als BERLINER c.s. (1958), KRAMER (1959), LAM DIN (1959), SMITH (1959) en naar een aantal recente symposia over onderwerpen, samenhangend met de nierfunctie.¹

Enkele vraagstukken, van belang voor een goed begrip van de stoornissen in het concentrerend en water-uitscheidend vermogen van de nieren, zullen in dit hoofdstuk nader besproken worden.

2. Osmose en osmolaliteit

EEN VOLLEDIG overzicht over de theorie van osmotische verschijnselen zou buiten het bestek van deze studie vallen. Hiervoor zij verwezen naar de handboeken der fysische chemie, te onzent bij voorbeeld BOOIJ (1956, pag. 105 en volgende).

¹ Nierensymposium Göttingen 1959, onder redactie van K. KRAMER en K. J. ULLRICH, Georg Thieme, Stuttgart 1960
Symposium on Water and Electrolyte Metabolism, Amsterdam 1960. Wordt uitgegeven bij Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1961
Symposium on Water and Electrolyte Metabolism, J. chron. Dis. 11 no. 3, 1960
Symposium on Salt and Water Metabolism, Supplement bij Circulation 21 no 5, 1960

Het is slechts de bedoeling om door enkele opmerkingen de verstaanbaarheid van de gebruikte terminologie te bevorderen.

Bij de beschrijving van osmotische verschijnselen wordt meestal een systeem verondersteld, bestaande uit een oplossing, die van het zuivere oplosmiddel is gescheiden door een membraan, alleen doorgankelijk voor het oplosmiddel. Deze membraan staat bekend als semi-permeabele membraan. In een dergelijk systeem beweegt het oplosmiddel zich door de membraan naar de oplossing. Deze beweging van het oplosmiddel noemt men *osmose*. Men kan deze osmose voorkomen, door het aanbrengen van een hydrostatische druk op het gedeelte van het systeem, waarin zich de oplossing bevindt. De hydrostatische druk, nodig om de beweging van het oplosmiddel te voorkomen, is gelijk aan de *osmotische druk* van de oplossing. Alleen het aantal deeltjes in de oplossing, onafhankelijk van de aard van de opgeloste stof, bepaalt de osmotische druk van een oplossing.

In de biochemische literatuur wordt het aantal deeltjes in de oplossing betiteld als de *osmolariteit* of de *osmolaliteit* van de oplossing. De osmolariteit betekent de deeltjesconcentratie per liter, de osmolaliteit die per kilogram oplosmiddel. De laatstgenoemde grootheid is niet afhankelijk van de temperatuur. Dit is een voordeel, omdat de osmolaliteit veelal aan de vriespuntsverlaging wordt gemeten. In deze studie wordt de term osmolaliteit gebruikt, tenzij uitdrukkelijk de deeltjesconcentratie per liter oplosmiddel bedoeld wordt, in dat geval wordt de term osmolariteit gebezigd.

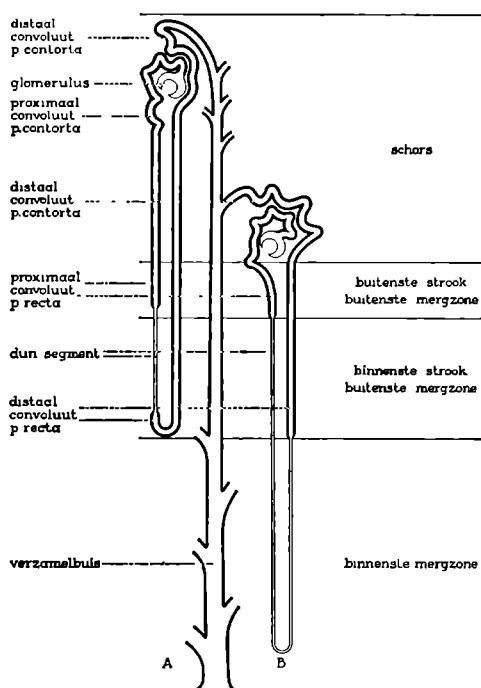
Oplossingen van gelijke osmolaliteit noemt men *isotoon*, in vergelijking met een andere oplossing noemt men een oplossing met hogere osmolaliteit *hypertoon*, een met lagere *hypotoon*. In de nierfysiologie wordt in deze termen de osmolaliteit van urine vergeleken met die van plasma

Het is van belang om te bedenken, dat de osmotische verschijnselen in de nier niet alleen afhankelijk zijn van osmotische concentratieverschillen, maar ook van de doorgankelijkheid van de celwanden voor de bestanddelen van de lichaamsvloeistoffen

De osmolaliteit van een oplossing wordt veelal afgeleid uit de verlaging van het vriespunt van de oplossing ten opzichte van het vriespunt van het zuivere oplosmiddel. Deze eigenschap is namelijk eveneens afhankelijk van de deeltjesconcentratie in de oplossing. Men noemt deze methode de *cryoscopische methode*. Een benaderende bepaling van de osmolaliteit van een oplossing kan men verkrijgen door het optellen van de bijdrage aan die osmolaliteit, die geleverd wordt door ieder van de opgeloste bestanddelen. Zo verkrijgt men een zogenaamde '*berekende osmolaliteit*'. Ook kan men de osmolaliteit benaderend bepalen door meting van het soortelijk gewicht van een oplossing. Deze eigenschap is een maat voor het totale gewicht van de opgeloste bestanddelen. Zij geeft daarom slechts onder bepaalde omstandigheden een indruk over de osmolaliteit. Nadere bijzonderheden over deze bepalingsmethoden worden gegeven in hoofdstuk II.

3. Enkele gegevens over de anatomie van de nier

EEN BESPREKING van de nieuwe opvattingen over de regeling van de osmolaliteit van de urine door de nieren veronderstelt kennis van een aantal anatomische details. De gegevens in het volgende overzicht hiervan zijn ontleend aan publicaties van PETER (1927), VON MÖLLENDORF (1930), PAI (1934/35), MAXIMOW EN BLOOM (1952), SMITH (1956) en RHODIN (1958). Ter verduidelijking is in figuur 1 een



Figuur 1. Schematisch overzicht van de onderdelen van het tubulusapparaat en de ligging ervan in de verschillende zones van het niermerg.

schematisch overzicht getekend van de bouw van het tubulusapparaat met vermelding van de nomenclatuur die voor de onderdelen ervan in deze studie gebruikt is. In deze figuur zijn ook de zones aangegeven die men in het niermerg kan onderscheiden. Er zijn twee typen van nefronen¹ afgebeeld, resp. behorend bij een zogenaamde corticale en een zogenaamde juxtamedullaire glomerulus. Men ziet, dat de juxtamedullaire glomerulus zich voortzet in een nefron, dat een veel langer

¹ Onder nefron verstaat men meestal het gedeelte van het tubulusapparaat van het kapsel van Bowman tot aan de verzamelbuis. De afzonderlijke benaming van dit gedeelte berust op de opvatting, dat het zogenaamde nefron de functionerende eenheid van de nier zou zijn. In het vervolg zal echter blijken, dat de verzamelbuizen een bijdrage leveren aan de samenstelling van de urine.

dun segment heeft en tot dieper in het niermerg reikt dan het nefron, behorende bij de corticale glomerulus.

De moderne inzichten over de renale osmoregulering maken de quantitative verhoudingen van het tubulusapparaat actueel. Hierover zijn al in de oudere literatuur gegevens te vinden. PETER (1927) macereerde de menselijke nier met zout-zuuroplossingen en mat voor de totale lengte van het tubulusapparaat 52 tot 58 mm. Hiervan werd 21 mm door de verzamelbuis ingenomen. PAI (1935) mat, eveneens na maceratie, voor het menselijk nefron lengten tussen 19.78 en 43.66 mm. MAXIMOW en BLOOM (1952) geven voor de lengte van het nefron op 30 tot 38 mm, voor die van de verzamelbuis 20 tot 22 mm. De lengteverschillen berusten volgens alle auteurs op de ongelijke lengte van het dunne segment van de lissen van Henle. De lengte hiervan blijkt afhankelijk van de ligging van de bijbehorende glomerulus. Naarmate deze dichter bij de schors-merggrens ligt, neemt de lengte van het dunne segment toe. Het dunne segment kan geheel ontbreken in nefronen, behorende bij glomeruli, die hoog in de nierschors gelegen zijn. Het kan ook tot 14 mm lang zijn in nefronen, behorende bij de zogenaamde juxtamedullaire glomeruli. PETER (1927) mat lengten tussen 2 en 10 mm, PAI (1935) geeft afmetingen op van 0 tot 13.9 mm, MAXIMOW en BLOOM (1952) spreken van 0 tot 10 mm en meer. Het percentage lange nefronen, behorende bij juxtamedullaire glomeruli, bedraagt bij de mens ongeveer 15 pct.

Men kan in het niermerg drie zones onderscheiden, die ieder bepaalde delen van het tubulusapparaat bevatten. Zij zijn weergegeven in figuur 1. Bij de mens zijn de grenzen tussen deze zones minder duidelijk zichtbaar dan bij sommige diersoorten, zoals bij voorbeeld het konijn. Als verklaring hiervoor geeft PETER op, dat bij de mens de nieren langer na de dood worden gezien en dan niet uitstrijkbaar gestold bloed bevatten en bovendien, dat bij oudere mensen bindweefselvorming in de nier zou optreden. Men onderscheidt een buitenste en een binnenste mergzone, waarvan de grens wordt gevormd door de overgangen van het dunne segment naar de pars recta van het distale convoluut. Deze grens valt ongeveer samen met een abrupt verschil in vaatrijkdom, de binnenste mergzone is minder vaatrijk dan de buitenste (PETER 1927, VON MOLLENDORF 1930). In de buitenste mergzone kan men weer twee lagen onderscheiden, een buitenste en een binnenste strook, waarvan de grens wordt gevormd door de overgangen van de pars recta van het proximale convoluut naar het dunne segment (PETER 1927).

De quantitative verhouding tussen de niermergzones kan men op twee manieren benaderen, namelijk door het meten van de lengten op de schors-mergas en door het meten van het volumen, dat door iedere zone wordt ingenomen. PETER (1927) vond bij de mens aan het verse preparaat, van schors naar papil gemeten, voor de nierschors een afstand van gemiddeld 5.8 mm, voor de buitenste mergzone gemiddeld 9.2 mm en voor de binnenste gemiddeld 10.8 mm. De grens tussen buitenste en binnenste strook van de buitenste mergzone lag op ongeveer $\frac{1}{4}$ van de breedte, gemeten van de schors-merggrens. VON MOLLENDORF (1930) heeft uit

eigen materiaal en literatuurgegevens de volumeverhoudingen tussen de verschillende zones van de nier berekend. Hij vond bij de mens de verhouding van schors tot binnenste mergzone $7.82 : 1$, die van schors tot buitenste mergzone $3.34 : 1$. Hieruit kan men de onderlinge volumeverhouding tussen schors, buitenste en binnenste mergzone bij de mens berekenen als $7.8 : 2.4 : 1$.

In verband met de in het vervolg te bespreken verschillen in functie van de niermergzones lijkt het nuttig om te recapituleren, welke gedeelten van de zogenaamde lis van Henle in de verschillende niermergzones gelegen zijn. In de buitenste strook van de buitenste mergzone liggen de partes rectae van het proximale en het distale convoluut tegenover elkaar; in de binnenste strook van de buitenste mergzone bevinden zich de partes rectae van het distale convoluut tegenover de bijbehorende dunne segmenten; in de binnenste mergzone vindt men alleen dunne segmenten.

De verzamelbuizen ontstaan in de nierschors en nemen tubulusurine uit een aantal distale convoluten op. Zij doorlopen zonder fusie de buitenste mergzone en monden in de binnenste mergzone met rechte hoeken in elkaar uit. Daardoor neemt het kaliber van de verzamelbuizen in de binnenste mergzone geleidelijk toe; tenslotte ontstaan de wijde ductus papillares Bellini, die in het nierbekken uitmonden.

De efferente arteriolen van de juxtamedullaire glomeruli dalen in het niermerg af als de zogenaamde vasa recta. Door veelvoudige, rechthoekige anastomosen vormen zij een mazig netwerk rond de tubulaire structuren.

In de laatste jaren is de structuur van het tubulusepitheel electronenoptisch onderzocht. Een overzicht van de bevindingen geeft o.a. RHODIN (1958). Zij zijn voor het inzicht in de nierfysiologie in zoverre belangrijk, dat de intracellulaire structuur aanwijzingen kan geven over de celactiviteit. Er zijn goede gronden om aan te nemen dat enzymatische activiteit wordt aangeduid door rijkdom aan bepaalde intracellulaire organellen. Het is dan belangwekkend om te zien, dat de epitheelcellen van de partes rectae van het proximale en het distale convoluut rijk zijn aan intracellulaire organellen, dit in tegenstelling tot het epitheel van het dunne segment. Evenals in de wand van de glomerulus vindt men in het dunne segment laag interdigiterend epitheel; een verschil met de glomeruluswand is de aanwezigheid van intercellulaire kitlijsten, de zogenaamde 'terminal bars'. Terwijl men, op grond van de microscopische structuur aan het epitheel van de beide partes rectae een actieve functie zou willen toekennen, lijkt het epitheel van het dunne segment geëigend voor passieve filtratieprocessen.

Tenslotte verdient nog vermelding het verschil in microscopische structuur van het epitheel van de verzamelbuis in toestanden van hydratatie en van dehydratie, waarop door GINETZINSKY (1958) is gewezen. Op dit onderzoek, met name ook op de bevindingen van GINETZINSKY omtrent de structuur van de basale membraan en de intercellulaire substantie tijdens diurese en antidiurese, zal nader worden ingegaan in de paragraaf over de werking van vasopressine.

4. De betekenis van het niermerg voor de regeling van de osmolaliteit van de urine

SEDERT JAREN zijn vermoedens geuit over een samenhang tussen de architectuur van het niermerg en het concentrerend vermogen van de nier. PETER (1927) veronderstelde een verband tussen de lengte van de lissen van Henle en het concentrerend vermogen. Hij vond namelijk, dat de in de literatuur opgegeven soortelijke gewichten van de urine van verschillende diersoorten een dalende lijn toonden in dezelfde volgorde, waarin de lengte van de lissen van Henle c.q. het percentage lange lissen afnam (hond, kat, konijn, rund, mens, varken) en schrijft: *'Ich halte mich durch diese auffallende Übereinstimmung zwischen Wassergehalt des Urins und Länge des dünnen hellen Schleifenteils zu dem Schlusz berechtigt, dass dieser Abschnitt die Aufgabe hat, das hauptsächlich durch den Glomerulus ausgeschiedene Wasser zum Teil auf zu saugen'*. Deze veronderstelling is sedertdien van verschillende zijden (RICHARDS c.s. 1933, MARSHALL 1934, SPERBER 1944) gesteund. Een argument er voor was ook het feit, dat het vermogen om hypertone urine te vormen in de dierenwereld gekoppeld schijnt te zijn aan de aanwezigheid van lissen van Henle en als zodanig beperkt is tot de zoogdieren en sommige vogels (SMITH 1956, pag. 12, BERLINER c.s. 1958).

De veronderstelling, dat de osmolaliteit van de tubulusurine in de lis van Henle geleidelijk zou toenemen werd echter onwaarschijnlijk, toen verschillende onderzoekers (WALKER c.s. 1941, WIRZ 1956, GOTTSCHALK en MYLLE 1959) bij micro-punctie van het distale convoluut van zoogdieren hypotone urine vonden. WALKER c.s. (1941) geven weinig inlichtingen over de hydratietoestand van hun proefdieren (ratten). Zij zeggen alleen dat de osmolaliteit van de eindurine hoger was dan die van het bloed. WIRZ (1956) vond bij ratten hypotonie in het begin van het distale convoluut, zowel tijdens dorsten als tijdens waterdiurese. GOTTSCHALK en MYLLE (1959) vonden, eveneens bij ratten, in dit zelfde gebied hypotone tubulusurine tijdens osmotische diurese. Het bleek, dat bij dorstende dieren de hypotonie in de loop van het distale convoluut verdween, dat echter de osmolaliteit van de tubulusurine in het distale convoluut niet steeg boven die van plasma. Tijdens waterdiurese daalde de osmolaliteit van de tubulusurine in het distale convoluut verder. Deze onderzoekingen tonen aan, dat de vorming van eindurine met een hogere osmolaliteit dan die van plasma moet geschieden in het verzamelstelsel, terwijl de vorming van hypotone eindurine tenminste aan het eind van de pars recta van het distale convoluut begint. De veronderstelling, dat de vorming van hypertone urine plaats zou hebben in de verzamelbuizen, is door SMITH (1956, pag. 123) gemaakt op grond van het feit, dat bij de woestijnrat – een dier, dat tot de vorming van zeer sterk hypertone urine in staat is – de verzamelbuizen zó lang zijn, dat de nierpapil tot ver in de ureter hangt. Het feit, dat tijdens waterdiurese de eindurine sterker hypotoon kan zijn dan de tubulusurine aan het eind van het distale convoluut (WIRZ 1956) en dat men bij microcatheterisering van de verzamelbuis de

osmolaliteit van hypotone tubulusurine verder ziet dalen (HILGER c.s. 1958) wijst op voortgezette terugresorptie van opgeloste bestanddelen in de verzamelbuis.

Op grond van theoretische energetische overwegingen (cf PITTS 1959 pag. 44 en volg.) is het waarschijnlijk, dat de vorming van hypertone urine niet geschiedt door actieve terugresorptie van water, maar door passieve beweging van water in het kader van osmotische equilibrering. Een dergelijke osmotische equilibrering veronderstelt een verschil in osmolaliteit tussen de verzamelbuis en zijn omgeving zodanig dat, tijdens vorming van hypertone urine, het niermerg een hogere osmolaliteit zou moeten hebben dan de tubulusurine aan het begin van de verzamelbuis, d w.z. een hogere osmolaliteit dan die van het plasma.

Aanwijzingen voor het bestaan van hypertonie in het niermerg zijn al in de oudere literatuur te vinden. In 1908 vond HIROKAWA, dat de osmolaliteit van het niermerg bij verschillende zoogdieren steeds hoger was dan die van de nierschors en wel des te hoger naarmate de eindurine geconcentreerder was. Hij maakte deze gevolgtrekking uit een onderzoek naar de volumeverandering van niermerg-schijfjes in oplossingen van verschillende osmolaliteit. Zijn bevindingen werden in 1955 met een soortgelijke methode bevestigd door ULLRICH c.s. bij honden. Tevoren hadden WIRZ c.s. (1951) met de zogenaamde directe cryoscopie, berustend op microscopische waarneming van het smeltpunt van ijskristallen in de kanaaltjes in het niermergweefsel, gevonden dat de osmolaliteit van het niermerg van schorsmergsgrens naar nierpapil geleidelijk stijgt. GLIMSTEDT (1942) en LJUNGBERG (1947) hadden al eerder met histochemische methoden een stijging van het chloridegehalte van het niermerg van de schorsmergsgrens naar de papil aangetoond. In 1955 vonden KRAKUSIN en BENNING met een autoradiografische methode selectieve ophoping van radioactief natrium in het niermerg. In 1956 vonden ULLRICH en JARAUSCH stijgende concentraties van natrium, chloride, ureum en creatinine van de schorsmergsgrens naar de nierpapil, terwijl het kaliumgehalte merkwwaardigerwijze niet steeg. Deze waarnemingen zijn in recente onderzoekingen bevestigd, voor natrium en kalium door GUINNEBAULT en MOREL (1957), voor natrium, chloride en ureum door LEVINSKY c.s. (1959 a en b), voor natrium alleen door MALVIN en WILDE (1959), voor natrium en kalium door GOWENLOCK c.s. (1959) en voor natrium, kalium en ureum door SCHMIDT NIELSEN (1959). Metingen van de osmolaliteit van de interstitiele vloeistof van het niermerg zijn uit de literatuur niet bekend en waarschijnlijk onmogelijk. Wel is gebleken, dat het bloed in de vasa recta (WIRZ 1953, GOTTSCHALK en MYLLE 1959) en de tubulusurine in de omgeving van de buigpunten van de lissen van Henle (GOTTSCHALK en MYLLE 1959, GOTTSCHALK 1960) dezelfde osmolaliteit hebben als de tubulusurine in de verzamelbuizen op gelijk niveau in het niermerg. De bevinding van ULLRICH c.s. (1955), dat niermerg-schijfjes in osmotisch evenwicht zijn met hypertone oplossingen, pleit voor de opvatting, dat in het niermerg ook intracellulair hypertonie bestaat. ULLRICH c.s. (1955) berekenden, op grond van schattingen van het intra- en extracellulaire volumen in het niermerg, dat zich tenminste 20 tot 30 pct. van het

natrium in het niermerg intracellulair moet bevinden. Al deze gegevens tezamen maken het wel zeker, dat het niermerg van dorstende zoogdieren hypertoon is ten opzichte van het bloedplasma.

5. *De theorie van tegenstroomsystemen
en hun mogelijke betekenis voor de opbouw en het onderhoud
van de niermerghypertonie*

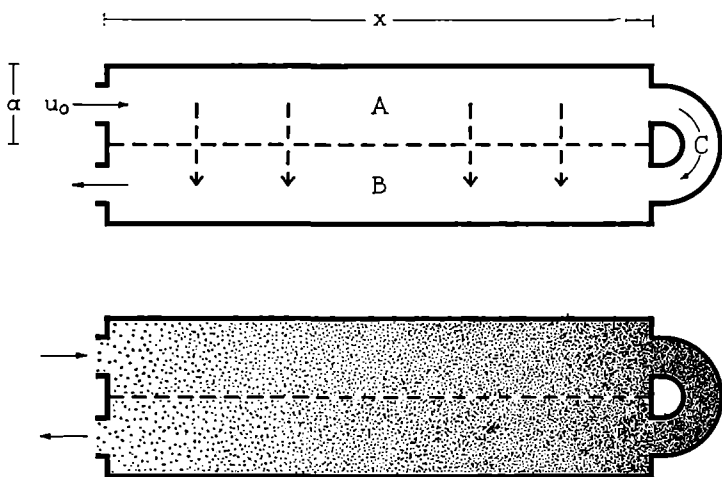
UIT DE GEGEVENS van de voorafgaande paragraaf blijkt, dat het bestaan van hypertonie in het niermerg sedert 1951 van verschillende zijden bevestigd is. De belangstelling voor deze hypertonie hangt samen met een theorie over het ontstaan en het onderhoud ervan, die in 1951 door de Zwitserse fysisch chemici HARGITAY en KUHN naar voren is gebracht. Deze auteurs veronderstelden namelijk, dat de lis van Henle zou optreden als een zogenaamd tegenstroom-multiplicatiesysteem. Het lijkt in dit verband belangwekkend om het principe van tegenstroomsystemen, dat overigens in de fysische chemie al langer bekend is, uiteen te zetten.

Een tegenstroomsysteem is in het algemeen een complex van twee tegengestelde stromen in kanalen, die zodanig zijn gebouwd, dat enigerlei onderlinge uitwisseling mogelijk is. De gang van zaken in een dergelijk systeem is o.a. afhankelijk van het karakter van deze onderlinge uitwisseling. Zo onderscheidt men een *tegenstroom-multiplicatiesysteem* en een *tegenstroom-uitwisselingsysteem*. Deze systemen zijn in de Duitse literatuur bekend als resp. '*Haarnadelgegenstrommultiplikationssystem*' en '*Haarnadelgegenstromaustauschsystem*'; in de Engelse literatuur worden zij achtereenvolgens '*hairpin countercurrent multiplication* -' en '*hairpin countercurrent diffusion exchange system*' genoemd. In de figuren 2 t/m 5 zijn - ter verduidelijking van de nu volgende tekst - enkele typen van tegenstroomsystemen schematisch voorgesteld.

Een tegenstroom-multiplicatiesysteem bestaat uit een U-vormige buis, waarin een oplossing stroomt, terwijl een kracht, loodrecht op de stroomrichting, de concentratie van een opgeloste stof in het ene been van de buis kan veranderen ten koste van die in het andere. Dit concentratieverschil kan in principe worden veroorzaakt ófwel door transport van water, ófwel door transport van opgeloste stof in tegengestelde richting. Omdat in beide gevallen een transport plaats vindt tegen een osmotische gradient in, wordt wel van een actief transport gesproken. Wanneer de beide benen door een semipermeabele membraan gescheiden zijn, kan men zich een transport van water voorstellen onder invloed van een hydrostatisch drukverschil tussen de benen. Deze mogelijkheid is in 1951 theoretisch bewerkt en zelfs experimenteel beproefd door HARGITAY en KUHN. Transport van opgeloste stof veronderstelt geheel andere eigenschappen voor de membraan, die beide benen van elkaar scheidt. In plaats van doorlaatbaar voor water en relatief ondoorlaatbaar voor de opgeloste stof te zijn, moet zij juist het vermogen bezitten om opgeloste stof te transporteren bij relatieve ondoorlaatbaarheid voor water. Een theoretische analyse

van een tegenstroom-multiplicatiesysteem op basis van transport van opgeloste stof is in 1959 gepubliceerd door KUHN en RAMEL.

Een schematisch beeld van de gebeurtenissen in een tegenstroom-multiplicatiesysteem is gegeven in figuur 2. Hierin werd uitgegaan van een primair transport van water. Wanneer in de U-vormige buis ACB, gevuld met een oplossing, bij stilstaande vloeistofkolom een verhoging van de hydrostatische druk in het been A wordt opgewekt, dan zal zich water bewegen van het been A naar het been B. Er zal een concentratieverschil optreden tussen de vloeistoffen in de beide benen, zich bij voorbeeld uitend als een verschil in osmolaliteit. In de evenwichtstoestand zal het ontstane drukverschil gelijk zijn aan het hydrostatische drukverschil. Het aldus



Figuur 2. Schematische voorstelling van de bouw van en de concentratieverhoudingen in een tegenstroom-multiplicatiesysteem.

opgewekte verschil in osmolaliteit heet in de terminologie van tegenstroomsystemen het 'Einzeleffekt'. Wanneer vervolgens een stroom wordt opgewekt van A via C naar B, dan zal zich hypertone vloeistof uit A naar B begeven. Blijft hierbij het hydrostatische drukverschil gehandhaafd, dan kan rond het buigpunt C opnieuw een concentratieverval optreden. Zodoende ontstaat, dank zij de aanwezigheid van stroom, rond het buigpunt C een hogere osmolaliteit dan door het 'Einzeleffekt' alleen bereikt kon worden. Bij voortzetting van de stroom zal een evenwichtstoestand ontstaan, waarbij de oplossing in het been A, via de semipermeabele membraan tussen A en B, water verliest, dit echter op de terugweg door B weer opneemt. Men zou kunnen zeggen, dat het water een kortere weg aflegt dan de opgeloste stof. Daardoor zal in het been A de osmolaliteit van de oplossing geleidelijk toenemen in de richting van het buigpunt C, terwijl op de terugweg door B de osmolaliteit weer daalt, tenslotte tot dezelfde waarde als die van de binnenstromende vloeistof.

stof. Door de aanwezigheid van stroom wordt zodoende het 'Einzeleffekt' in de richting van het buigpunt 'gemultipliseerd'. Deze stijging van de osmolaliteit is in figuur 2 voorgesteld als een toeneming van de puntendichtheid.

HARGITAY en KUHN (1951) leidden theoretisch af, dat de osmolaliteit van de oplossing op punt x van het systeem wordt bepaald door de vergelijking:

$$c_x = c_0 \frac{1}{1 - \frac{\gamma p}{a u_0} x}$$

waarin c_0 de osmolaliteit van de instromende vloeistof, γ de doorlaatbaarheid van de semipermeabele membraan voor water, p de hydrostatische druk, a de breedte van de buis en u_0 de stroomsnelheid van de instromende vloeistof voorstellen. In werkelijkheid zal de theoretische waarde voor c_x niet worden bereikt, o.a. door nivellering van de ontstane concentratieverschillen ten gevolge van diffusie langs de lengte-as van de benen A en B. Het blijkt echter uit de vergelijking, dat c_x zal stijgen naarmate de factor $\frac{\gamma p}{a u_0} x$ een hogere waarde krijgt, d.w.z. naarmate het 'Einzeleffekt', de doorlaatbaarheid van de membraan voor water en de lengte van de benen van het systeem toenemen, resp. naarmate de breedte van de buis en de stroomsnelheid afnemen.

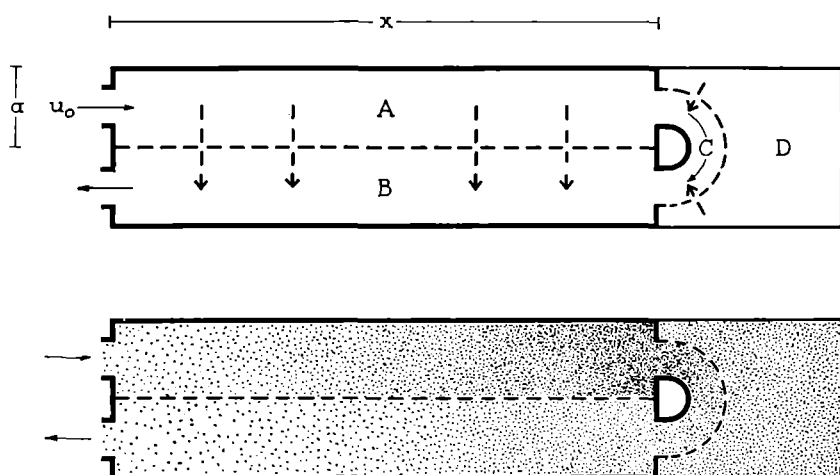
Langs analoge weg redenerend kan men inzien, dat bij een primair transport van opgeloste stof, van het been B naar het been A, de opgeloste stof als het ware een langere weg moet doorlopen dan het water en dat dus ook bij een dergelijk 'Einzeleffekt' stijging van de osmolaliteit in de richting van het buigpunt C zal optreden. Er is reeds gewezen op het feit, dat de membraan tussen A en B dan geheel andere eigenschappen moet hebben dan verondersteld zijn in een systeem, waarin het 'Einzeleffekt' bestaat uit transport van water. Onder een aantal vereenvoudigende veronderstellingen werd in 1959 door KUHN en RAMEL theoretisch afgeleid, dat in een systeem met een primair transport van opgeloste stof, de osmolaliteit van de vloeistof een exponentiele functie is van de lengte van het systeem volgens de vergelijking

$$c_x = c_0 \cdot e^{\frac{\xi \varepsilon}{u_0 a} x}$$

waarin c_x weer de osmolaliteit op punt x van het systeem, c_0 de osmolaliteit van de instromende vloeistof, a de breedte van de buis en u_0 de stroomsnelheid van de instromende vloeistof voorstellen. Er wordt een actief ionentransport verondersteld. De factor ξ stelt de doorlaatbaarheid van de membraan voor het getransporteerde ion en de factor ε een grootte, karakteristiek voor de intensiteit van het actief ionentransport, voor

Wanneer men in een tegenstroom-multiplicatiesysteem een hoge osmolaliteit rond het buigpunt heeft opgewekt, dan kan men hiermee een tweede vloeistof concentreren. Daartoe kan men bij voorbeeld deze tweede vloeistof via een semi-

permeabele membraan in contact brengen met de oplossing in C, de verbinding tussen de benen A en B. Een dergelijke variant van het systeem is door HARGITAY en KUHN (1951) beschreven als 'Gegenstrommultiplikationssystem mit Entnahme'. Het is schematisch voorgesteld in figuur 3. Ook in deze figuur wordt als 'Einzeleffekt' een primair transport van water verondersteld. Het ligt voor de hand, dat in een systeem met 'Entnahme' de osmolaliteit aan het buigpunt C in de evenwichtstoestand lager zal zijn dan bij afwezigheid van 'Entnahme' onder overigens gelijke omstandigheden. Daarenboven zal in een dergelijk systeem de osmolaliteit in de benen A en B niet meer gelijk kunnen zijn. Men kan gemakkelijk inzien, dat de uitstromende vloeistof een lagere osmolaliteit moet hebben dan de instromende. HARGITAY en KUHN (1951) wijzen er op, dat men met behulp van een tegenstroom-multiplacatiesysteem met 'Entnahme' een tweede oplossing kan concentreren, met gebruikmaking

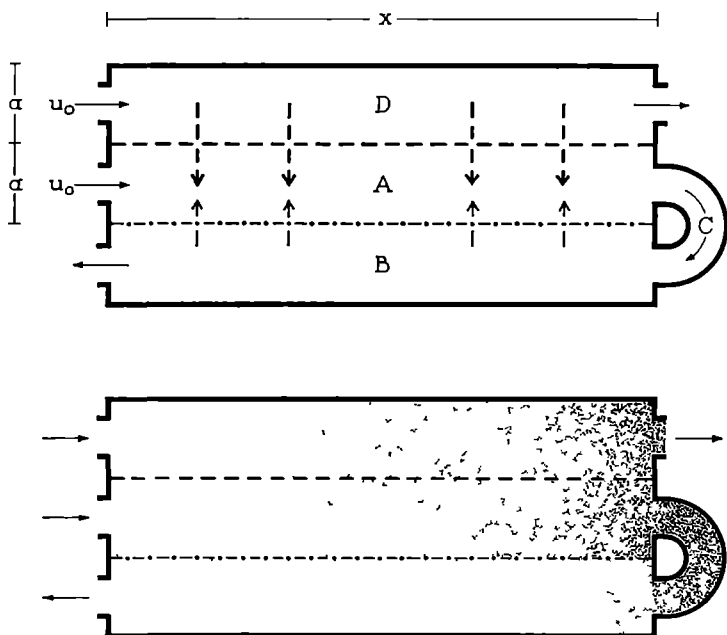


Figuur 3. Schematische voorstelling van de bouw van en de concentratieverhoudingen in een tegenstroom-multiplacatiesysteem met 'Entnahme' aan het buigpunt.

van een hydrostatische druk, die aanzienlijk lager is dan die, welke zonder stroom nodig zou zijn. In een door hen genoemd concreet voorbeeld werden beide hydrostatische drukken berekend. Om de normaliteit van een oplossing te verhogen van 0.1 tot 2 N zou zonder tegenstroomstelsel een hydrostatische druk van 50 atm nodig zijn. Met een 10 meter lang tegenstroom-multiplacatiesysteem op basis van watertransport daarentegen bleek voor het 'Einzeleffekt' een hydrostatisch drukverschil van 3.75 atm voldoende.

Meer in overeenstemming met de vermoedelijke situatie in de nier is een variant van het tegenstroom-multiplacatiesysteem met 'Entnahme', waarin het compartiment D uit figuur 3 niet grenst aan het buigpunt, maar aan één van de benen van de lis, bij voorbeeld aan het been A. Bovendien is in dit systeem de vloeistof in D niet stilstaand maar stromend. Een schematische voorstelling van een dergelijk

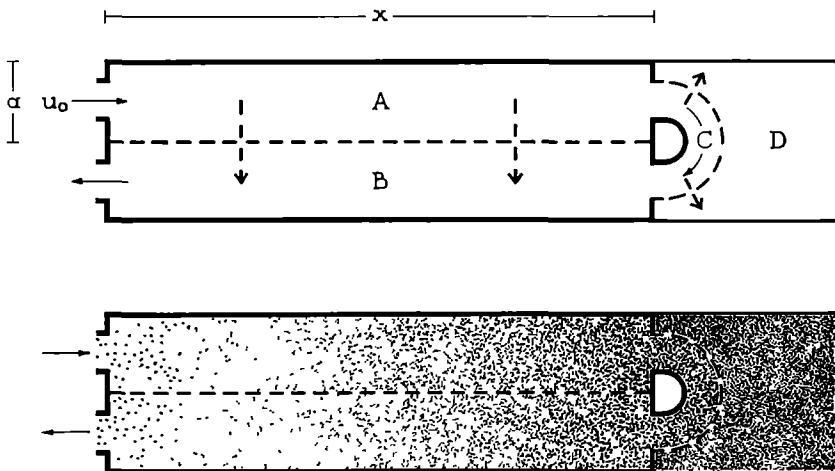
systeem is gegeven in figuur 4. In deze figuur is, waarschijnlijk eveneens in overeenstemming met de situatie in de nier, als 'Enzeleffekt' een primair transport van opgeloste stof van het compartiment B naar het compartiment A verondersteld. De membraan tussen de benen A en D is daarentegen een semipermeabele membraan. De stijgende osmolaliteit in het systeem ACB in de richting van het buigpunt zal zich via deze semipermeabele membraan meedelen aan het compartiment D. Ook in dit systeem zal aan het buigpunt een lagere osmolaliteit worden bereikt dan bij af-



Figuur 4 Schematische voorstelling van de bouw van en de concentratieverhoudingen in een tegenstroom-multiplicatiesysteem met 'Entnahme' langs een van de beide benen

wezigheid van 'Entnahme', terwijl bovendien de osmolaliteit in het been B lager zal zijn dan die in het been A. Wanneer immers in A en D isotone vloeistof binnenstroomt en wanneer hypertone vloeistof het compartiment D verlaat, dan zal de vloeistof die B verlaat hypotoon moeten zijn. De concentratieverhoudingen in een dergelijk systeem zijn, blijkens de publicatie van KUHN en RAMEL (1959), aanzienlijk gecompliceerder te beschrijven dan die in een eenvoudig tegenstroom-multiplicatiesysteem. De geïnteresseerde lezer zij daarom verwezen naar de oorspronkelijke literatuur. Wel verdient vermelding, dat KUHN en RAMEL (1959) geen belangrijk verschil vonden, wanneer het compartiment D niet aan het been A, maar aan het been B grensde. Ook de aanwezigheid van een dunne vloeistoflaag tussen de verschillende buizen, equivalent van het interstitium van het niermerg, veroorzaakte geen principiële veranderingen in het systeem.

Het is inmiddels waarschijnlijk duidelijk geworden, dat als equivalent van het systeem ACB uit figuur 4, in de nier de lis van Henle wordt beschouwd, terwijl het compartiment D de verzamelbuis representeert. Wanneer KUHN en RAMEL de anatomische en functionele omstandigheden van de concentrerende menselijke nier (lengte van de lis van Henle, bereikte concentratiegradient enz.) in hun berekeningen opnamen, dan werd voor het 'Einzeleffekt' een primair concentratieverschil van de orde van 10 pct gevonden. Het verschil in osmolaliteit tussen de vloeistof, die instroomt in het been A en de vloeistof, die het systeem via het been B verlaat,



Figuur 5. Schematische voorstelling van de bouw en van de concentratieverhoudingen in een tegenstroom-uitwisselingssysteem.

ontstaan ten gevolge van 'Entnahme' uit het compartiment D, bleek dezelfde orde van grootte te hebben. De in werkelijkheid gevonden concentratieverschillen, bij voorbeeld in de micropunctie-onderzoekingen van GOTTSCHALK en MYLLE (1959), bleken groter. De puncties geschiedden weliswaar een eindweegs boven de uitmonding van de lis van Henle. Hier werd echter een osmolaliteit gevonden, die 30 tot 60 pct bedroeg van die van het plasma.

Als laatste tegenstroomsysteem verdient vermelding het zogenaamde tegenstroom-uitwisselingssysteem. De gang van zaken hierin is schematisch voorgesteld in figuur 5. In een dergelijk systeem ontbreekt het 'Einzeleffekt'. Daarentegen is via een semipermeabele membraan tussen de benen A en B nivellering mogelijk van een verschil in osmolaliteit. Een dergelijk verschil kan ontstaan, wanneer het compartiment D gevuld is met een vloeistof van een hogere osmolaliteit dan die in het systeem ACB. Bij de passage langs de semipermeabele membraan tussen de compartimenten C en D zal dan water onttrokken worden aan de vloeistof die in het systeem ACB stroomt. Daardoor zal de osmolaliteit van

het been B hoger worden dan die van het been A. Via de semipermeabele membraan tussen A en B zal zich daardoor water verplaatsen van het been A naar het been B. Daardoor neemt in het been A de osmolaliteit toe in de richting van het buigpunt C en deze stijging van de osmolaliteit vermindert de hoeveelheid water, die vanuit D in het buigpunt zal worden opgenomen. Men zou ook hier kunnen zeggen, dat het water in het systeem ABC een kortere weg doorloopt dan de opgeloste stof. Vanuit het compartiment D gezien, leidt doorstroming door een lisvormig systeem tot een minder grote daling van de osmolaliteit in D, dan wanneer het systeem ABC een rechte buis zou zijn. Dit principe is in 1953 aangeduid door WIRZ, nadien aan de hand van verschillende voorbeelden in de fysiologie beschreven door SCHOLANDER (1957), en zeer bevattelijk uiteengezet door BERLINER c.s. (1958).

De geleidelijke stijging van de osmolaliteit in het niermerg van de schors-merg-grens naar de nierpapil, tezamen met de aanwezigheid van lisvormige structuren als de lissen van Henle en de lissen van de vasa recta, maakt het wel zeer verleidelijk om te trachten de genoemde structuren als tegenstroomsystemen te interpreteren. Met name wordt dan verondersteld, dat de lissen van Henle zouden functioneren als een tegenstroom-multiplacatiesysteem, met 'Entnahme' door de verzamelbuizen, terwijl de vasa recta een tegenstroom-uitwisselingssysteem zouden vormen. Zo zou het aanzienlijk osmolaliteitsverschil tussen nierschors en niermerg te verklaren zijn vanuit een relatief geringe hoeveelheid osmotische energie. Bovendien zou het reeds lang vermoede verband tussen de lengte van de lissen van Henle en het concentrerend vermogen van de nier verklaard kunnen worden.

In de nu volgende paragrafen zullen een aantal vraagstukken besproken worden, die betrekking hebben op de interpretatie van de lissen van Henle en de verzamelbuizen als tegenstroom-multiplacatiesysteem met 'Entnahme' en die van de vasa recta als tegenstroom-uitwisselingssysteem.

6. De aard van het zogenaamde 'Einzeleffekt' in de lis van Henle

TEGENSTROOM-MULTIPLICATIE in de lissen van Henle kan alleen dan leiden tot hypertonie van de nierpapil, wanneer de osmolaliteit in het afdalende been kan worden verhoogd ten koste van die in het opstijgende been. Een dergelijke verandering van de osmolaliteit zou kunnen ontstaan ófwel door verplaatsing van water uit het afdalende naar het opstijgende, ófwel door transport van een opgeloste stof van het opstijgende naar het afdalende been. Deze twee principiële mogelijkheden zijn in 1951 reeds door HARGITAY en KUHN onderscheiden. Zij zouden vergelijkbaar zijn met het 'Einzeleffekt' uit de tegenstroomtheorie en zouden door de stroom in de lis van Henle in de richting van het buigpunt kunnen worden gemultipliceerd. De aldus ontstane hypertonie in de lis van Henle zou, afhankelijk van de doorlaatbaarheid van de wand van de verzamelbuis voor water, water kunnen onttrekken aan de inhoud van de verzamelbuizen. Het systeem van verzamel-

buizen en lissen van Henle zou zo functionneren als een tegenstroom-multiplificatiesysteem met 'Entnahme'.

Om veel redenen geeft men de voorkeur aan het veronderstellen van een actief transport van opgeloste bestanddelen als oorzaak van het 'Einzeleffekt'. Als te transporteren opgeloste stof wordt dan het natrium-ion beschouwd. Er zijn veel argumenten om aan te nemen, dat de tubuli van de nier op verschillende plaatsen in staat zijn om natrium-ionen uit de tubulusurine actief, d.w.z. tegen een elektrische of osmotische gradient in, naar het omgevend interstitium te verplaatsen. Het zou te ver voeren om ieder van deze argumenten afzonderlijk te bespreken. Daarom zij volstaan met vermelding van de onderzoeksmethoden, waaraan zij ontleend worden, te weten het uitscheidingspatroon van natrium onder uiteenlopende omstandigheden, waaronder vooral zeer sterke osmotische diurese (WESSON en ANSLOW 1948), experimenten met de zogenaamde *stop flow* methode (MALVIN c.s. 1958, MALVIN en WILDE 1959) onderzoekingen over de functie van niermergscijfjes in vitro (ULLRICH en PEHLING 1958), micropunctie (GOTTSCHALK en MYLLE 1959) en microcatheterisering (HILGER c.s. 1958) van niertubuli en tenslotte onderzoekingen naar de elektrische verschijnselen in en om geïsoleerde nefronen (GIEBISCH 1960). Vooral deze laatste onderzoekingen geven een zeker inzicht in het mechanisme van de zogenaamde 'natriumpomp' van de niertubuli.

Men neemt dan ook algemeen aan, dat het 'Einzeleffekt' van het tegenstroom-multiplificatiesysteem in de lis van Henle zou bestaan uit een actief transport van natrium-ionen, uiteraard tezamen met negatieve valenties als chloride-ionen, vanuit het opstijgende been van de lis in het omgevende interstitium. Dit actief transport zou dan worden gevolgd door ófwel passieve diffusie van water langs de ontstane osmotische gradient tussen de inhoud van het afdalende been en het interstitium, ófwel rechtstreekse diffusie van het natrium zelf in het afdalende been, eventueel door beide processen tegelijk. Het zo ontstane primaire concentratieverschil tussen de beide benen van de lis van Henle zou in de richting van het buigpunt van de lis, d.w.z. in de richting van de nierpapil, worden gemultipliceerd.

Er zijn argumenten om naast een actief transport van natrium-ionen ook een actief transport van ureum aan te nemen. Voorstandster van deze opvatting is SCHMIDT-NIELSEN. In 1960 vatte deze onderzoekster een aantal van haar publicaties samen in een groter artikel. Zij vond bij herkauwers (schaap, kameel) en knaagdieren (kangaroo-rat, witte rat), in mindere mate echter ook bij de hond en de mens, dat de ureumclearance kon variëren ten opzichte van de glomerulusfiltratie, afhankelijk van het eiwitgehalte van het dieet. Tijdens gebruik van een eiwitrijk dieet zou de ureumclearance bij sommige van haar proefdieren zelfs groter worden dan de endogene creatinineclearance. Op een eiwitarm dieet kon zij dalen tot 1 pct van de creatinineclearance. Het verschijnsel zou onafhankelijk zijn van het ureumgehalte van het plasma en van de glomerulusfiltratie. Het suggereerde daarom, dat ureum door het tubulusapparaat actief zou worden gehanteerd. Bij een onderzoek naar de ureumconcentratie in de verschillende zones van het

niermergweefsel werden zeer merkwaardige verschillen gevonden bij twee schapen op een normaal en drie op een eiwitarm dieet. In beide gevallen bleek de ureumconcentratie van het niermergweefsel abrupt te stijgen in de binnenste strook van de buitenste niermergzone. Deze stijging was veel duidelijker bij een eiwitarm dan bij een normaal eiwithoudend dieet. Bij schapen op een eiwitarm dieet, die urine produceerden met een laag ureumgehalte, daalde de ureumconcentratie in de binnenste mergzone snel en werd zij in de papil ongeveer gelijk aan die van de urine, soms 20 maal lager dan de concentratie in de buitenste mergzone. Op een eiwitrijk dieet trad een geleidelijk stijging op in de richting van de nierpapil, terwijl het ureumgehalte van de urine hoger was dan dat van de nierpapil. De verdeling van natrium en kalium in de nierpapil bleek onafhankelijk van die van het ureum. Hoewel de interpretatie van haar bevindingen SCHMIDT-NIELSEN moeilijk valt, suggereert zij wel, dat vanuit de pars recta van het distale convoluut een actief transport van ureum naar het omgevende interstitium zou plaats vinden. Zij veronderstelt, dat het gedeelte van de verzamelbuis, dat zich bevindt in de buitenste niermergzone, relatief ondoorlaatbaar zou zijn voor ureum, zodat in dit gebied de hoge ureumconcentratie kan leiden tot terugresorptie van water uit de verzamelbuis.

Het '*Einzeleffekt*' van het tegenstroomsysteem van de lissen van Henle lijkt dus te worden gevormd door een actief transport van natrium-ionen, eventueel ook van ureum, uit het opstijgende been van de lis van Henle naar het omgevende interstitium.

7. De localisatie van het '*Einzeleffekt*' in de lis van Henle

VERSCHIEDENE onderzoekers nemen aan, dat het gehele opstijgende been van de lis van Henle in staat zou zijn om actief natrium-ionen te transporteren. In de voorgaande paragraaf werd al uiteengezet, dat een eventueel transport van ureum door SCHMIDT NIELSEN (1960) beperkt geacht wordt tot de pars recta van het distale convoluut.

Tegenstroom-multiplicatie kan alleen optreden in dat gedeelte van een lisvormig systeem, waar het '*Einzeleffekt*' werkzaam is. Wanneer ook in de binnenste mergzone de natriumconcentratie zou stijgen door tegenstroom-multiplicatie, dan zouden het opstijgende en het afdalende been van de lis tegengestelde eigenschappen moeten hebben, zowel wat betreft het vermogen tot transport van natrium-ionen, als ten opzichte van de doorlaatbaarheid voor water. Gezien het feit, dat in dit gebied beide benen gevormd worden door het dunne segment, waarvan de microscopische structuur een actieve functie minder waarschijnlijk maakt, is een dergelijk verschil in functie moeilijk aan te nemen. Dit bezwaar werd voor BERLINER c.s. in 1958 reden om de gehele tegenstroom-multiplicatie-hypothese te verwerpen en aan te nemen, dat de gehele lis van Henle zou dienen als bron van natrium-ionen voor het niermerg. Deze theorie verwaarloosde echter ook de anatomische ver-

schillen in de onderdelen van de lis van Henle, vooral het verschil tussen de pars recta van het distale convoluut en het er tegenover gelegen dunne segment. Bovendien veronderstelde zij een geleidelijk dalende osmolaliteit van de tubulusurine tijdens de passage door de lis van Henle. Het feit, dat GOTTSCHALK en MYLLE (1959) bij micropunctie van de lissen van Henle op het buigpunt hypertone tubulusurine vonden met een zelfde osmolaliteit als de inhoud van de verzamelbuizen op hetzelfde niveau in het niermerg, is met de theorie van BERLINER c.s. (1958) niet te rijmen.

Men zou minder moeilijkheden ontmoeten met betrekking tot de anatomische structuur van de lis van Henle, wanneer men met ULLRICH (1959) de hypothese zou maken, dat de tegenstroom-multiplicatie beperkt is tot het gedeelte van de lis van Henle, dat zich in de buitenste mergzone bevindt. Hier liggen immers twee geheel verschillende gedeelten van het nefron tegenover elkaar. De hypothese, dat het gedeelte van het opstijgende been in de buitenste niermergzone in staat zou zijn tot actief transport van natrium, vindt steun in een onderzoek van ULLRICH en PEHLING (1958). Zij maten het zuurstofverbruik van weefselschijfjes uit de nierschors en de beide niermergzones van honden met een Warburg-apparaat in afhankelijkheid van de natriumconcentratie van de incubatievloeistof. Voor weefsel van de buitenste niermergzone werd een vrijwel lineair verband gevonden tussen het zuurstofverbruik en de natriumconcentratie van de incubatievloeistof over een concentratiebereik van 0 tot 450 mosmol/l. Het effect bleek specifiek voor het natrium-ion en het werd geremd door verschillende enzyminhibitoren. Voor andere weefsels werd een dergelijk effect niet gevonden, met name niet voor de nierschors en voor de binnenste niermergzone. Omdat de enige structuur, die exclusief in de buitenste niermergzone voorkomt, de pars recta van het distale convoluut is, lijkt het gerechtvaardigd om het vermogen, om natriumionen te verplaatsen in een hypertoon milieu, aan dit gedeelte van de lis van Henle toe te kennen.

De hypothese van ULLRICH (1959) lijkt als consequentie te hebben, dat stijging van de osmolaliteit van de inhoud van de lis van Henle alleen optreedt in de buitenste niermergzone. De voortzetting van de osmolaliteitsstijging in het weefsel van de binnenste niermergzone, in de richting van de nierpapil, verklaarde hij door geleidelijke diffusie van de hypertonie van de tubulusurine in de lis naar het omgevende interstitium. Het belangrijkste bezwaar tegen deze theorie is geleverd door GOTTSCHALK (1960 a). Hij vond namelijk bij enkele micropuncties van lissen van Henle bij de woelrat, *Psammomys obesus*, een stijging van de osmolaliteit in de binnenste niermergzone, in het lumen van de lis van Henle, in de richting van het buigpunt. Het is echter uiteraard niet bewezen, dat deze stijging berust op tegenstroom-multiplicatie in de binnenste niermergzone. Met name zou zij het gevolg kunnen zijn van actief transport van opgeloste bestanddelen uit de verzamelbuis naar het interstitium van de nierpapil. De argumenten voor deze opvatting komen in paragraaf 9 van dit hoofdstuk nog ter sprake.

Als steun voor de opvatting, dat de lis van Henle zou functioneren als tegenstroom-multiplicatiesysteem en zo de vorming van hypertone urine zou mogelijk

maken, zijn dus onderzoeken te noemen, die een actief transport van natrium, eventueel ook van ureum, uit het opstijgende been van de lis aannemelijk maken. In tegenstelling tot de opvatting van sommige onderzoekers zijn er echter redenen om dit actief transport van opgeloste bestanddelen beperkt te achten tot de pars recta van het distale convoluut.

8. *De concentraties van natrium en ureum in het hypertone niermerg*

UIT DE reeds besproken onderzoeken blijkt de betekenis van de twee stoffen: natrium(chloride) en ureum voor het concentratiemechanisme in de nier. ULLRICH en JARAUSCH (1956) hebben de concentraties van een aantal andere stoffen in het niermerg bepaald. Bij dorstende honden bleek, dat naast de gehalten van natrium(chloride) en ureum ook de concentraties van exogeen creatinine en aminozuren stegen van de schorsmergsgrens naar de nierpapil. Het kaliumgehalte was in het gehele niermerg vrijwel gelijk. De concentraties van calcium, anorganisch fosfaat en magnesium bleken niet afhankelijk van de osmolaliteit van de eindurine. Natriumchloride en ureum tezamen vormden 75 tot 80 pct van de totale osmolaliteit van het niermerg, natriumchloride alleen 20 tot 40 pct ervan. De som van de molaire gehalten van alle bepaalde stoffen in de nierpapil bleek vrijwel gelijk aan die van de eindurine. Hun bevindingen over de electrolytgehalten werden in recente onderzoeken bevestigd door GUINNEBAULT en MOREL (1957), LEVINSKY c.s. (1959 a en b), MALVIN en WILDE (1959), GOWENLOCK c.s. (1959) en SCHMIDT-NIELSEN (1959).

De stijging van de ureumconcentratie van schors-mergsgrens naar papil is echter bij alle onderzoekers belangrijk groter dan die van het natriumgehalte. ULLRICH en JARAUSCH vonden, bij honden met een osmolaliteit van urine van 2000 mosmol/l, in de nierpapil een natriumconcentratie van 2.5 en een ureumconcentratie van 7 maal die in de nierschors. SCHMIDT-NIELSEN vond bij konijnen, die een urine produceerden met een osmolaliteit van gemiddeld 900 mosmol/kg water, in de nierpapil viervoudige natrium- en veertievoudige ureumconcentraties ten opzichte van de nierschors. LEVINSKY c.s. vonden bij honden met een osmolaliteit van urine van 647 mosmol/kg water het natriumgehalte van de nierpapil drie maal zo hoog als dat van de nierschors en het ureumgehalte 30 maal zo hoog. Zowel uit de gegevens van LEVINSKY c.s. als uit die van SCHMIDT-NIELSEN blijkt, dat de ureumconcentratie in de nierpapil afhankelijk is van het eiwitgehalte van het dieet. LEVINSKY en BERLINER (1959 b) vonden tijdens gebruik van een eiwitarm dieet in de binnenste niermergzone en in de nierpapil steeds belangrijk lagere ureumconcentraties dan tijdens gebruik van een normaal eiwithoudend dieet. Merkwaaardigerwijze ontbreekt in hun gegevens zeer consequent de ureumconcentratie in de buitenste niermergzone. De zeer hoge ureumgehalten in de buitenste niermergzone bij een eiwitarm dieet, die door SCHMIDT-NIELSEN werden gevonden bij schapen zijn al eerder in dit hoofdstuk vermeld.

ULLRICH en JARAUSCH (1956) stelden vast, dat de concentraties van natrium en ureum in de nierpapil een verschillende betekenis hebben voor de samenstelling van de eindurine terwijl het natriumgehalte zich rechtlijnig verhield tot de osmolaliteit van de eindurine, was het ureumgehalte vrijwel gelijk aan dat van de eindurine. Een duidelijk verband tussen het natriumgehalte van het nierpapilweefsel en het natriumgehalte van de eindurine was er niet. Zij veronderstelden, dat ureum in de nierpapil vrij zou kunnen diffunderen van verzamelbuis naar interstitium. Uit een onderzoek van KLÜMPER c.s. (1958) blijkt echter, dat bij microcatheterisering van de verzamelbuis in het gebied van de binnenste mergzone het ureumgehalte van de tubulusurine nog duidelijk stijgt, zij het minder sterk dan de inulineconcentratie. Zij berekenden, dat gemiddeld 35 pct van het ureum, dat dit gedeelte van de verzamelbuis binnenkomt, de verzamelbuis verlaat, alvorens de urine in het nierbekken aankomt. Zowel LEVINSKY c.s. (1959 a en b) als SCHMIDT-NIELSEN (1959) vonden in het niermerg lagere ureumconcentraties dan in de eindurine. LEVINSKY c.s. geven een verschil aan van 5 tot 40 pct. Ook zij veronderstellen echter passieve diffusie van ureum uit de verzamelbuis naar het omgevende interstitium. De in het voorgaande vermelde actieve terugresorptie van ureum, die SCHMIDT-NIELSEN in 1959 veronderstelde, werd door haar gelocaliseerd in de buitenste niermergzone.

LEVINSKY c.s. (1959 a en b) hebben een hypothese opgesteld, waarbij een bijzondere rol bij de vorming van hypertone urine aan het ureum wordt toegekend. Zij wijzen op het feit, dat bij lage urinevolumina steeds een relatief groot percentage van het gefiltreerde ureum wordt uitgescheiden. Wanneer het urinevolume bijv. 0.5 tot 1 pct van het gefiltreerde water bedraagt, dan kan zich hierin 30 tot 40 pct van het gefiltreerde ureum bevinden. Hieruit zou volgen, dat de wand van het tubulussysteem minder doorgankelijk is voor ureum dan voor water. De ureumconcentratie in de tubulusurine, die de verzamelbuis binnenkomt, zou dus veel hoger moeten zijn dan die van het bloed. Wanneer men nu aanneemt, dat de wand van de verzamelbuis behalve voor water ook goed doorgankelijk is voor ureum, dan zou samen met het water, dat zich uit de verzamelbuis beweegt langs de osmotische gradient tussen de verzamelbuis en het door de hoge natrium(chloride) concentratie hypertone niermerg, ook ureum in het niermerg diffunderen. De geringe efficiëntie van de niermergcirculatie met betrekking tot de afvoer van opgeloste bestanddelen, die in het vervolg nog nader ter sprake zal komen, zou er toe leiden, dat dit ureum als het ware in het niermerg wordt opgesloten. Daardoor zou de ureumconcentratie in het niermerg 60 tot 90 pct gaan bedragen van die in de tubulusurine in de verzamelbuis. Het aantrekkelijke van deze theorie is, dat het tegenstroomsysteem van de lissen van Henle dan maar een betrekkelijk gering gedeelte van de hypertoniciteit van het niermerg zou behoeven te scheppen, namelijk alleen dat gedeelte, dat overeenkomt met de osmolaliteit van de eindurine, voor zover zij wordt gevormd door een klein deel van de ureumconcentratie en door de concentratie van de overige opgeloste bestanddelen. Bovendien verklaart deze the-

orie, althans ten dele, de toeneming van de ureumconcentratie in het niermerg, die door het tegenstroomsysteem op basis van een primair transport van natrium en ureum in de buitenste niermergzone niet kon worden geschapen.

De beste conclusie uit de besproken onderzoeken, vooral die omtrent de betekenis van het ureum voor het concentratiemechanisme, is wellicht die van SCHMIDT-NIELSEN: *'Our knowledge concerning active transport of urea and tubular permeability is quite incomplete at the moment. Consequently, the time is not yet ripe for a more detailed discussion of the effects of the counter-current systems on the urea excretion'*.

9. Vorming van hypertonie in het niermerg door de verzamelbuis

UIT DE voorafgaande paragraaf blijkt, dat een belangrijk deel van de hypertonie in het gebied van de nierpapil door ureum wordt gevormd. Daarnaast is er echter een duidelijke stijging van de natriumconcentratie waargenomen in de binnenste niermergzone in de richting van de nierpapil. Wanneer men het tegenstroom-multiplicatiesysteem van de lis van Henle wil beperken tot het gedeelte, waar de pars recta van het distale convoluut en het dunne segment tegenover elkaar liggen, d.w.z. tot de buitenste niermergzone, dan moet men een verklaring zoeken voor de voortzetting van de stijging van de natriumconcentratie in de binnenste niermergzone. ULLRICH heeft in 1959 verondersteld, dat deze stijging een gevolg zou zijn van diffusie van een hoge natriumconcentratie in het lumen van de lis van Henle, die zou zijn gevormd in de buitenste niermergzone. Deze veronderstelling wordt echter onwaarschijnlijk door de mededeling van GOTTSCHALK (1960a), dat hij bij micropuncties van de lis van Henle bij de woelrat rond het buigpunt een stijging van de osmolaliteit van de tubulusurine in de richting van het buigpunt heeft gevonden. De vraag is wel in hoeverre deze stijging van de osmolaliteit aan een stijgende natriumconcentratie geweten moet worden.

Bij het hierboven reeds genoemde microcatheteriseringsonderzoek van HILGER c.s. (1958) werden echter tekenen van actieve terugresorptie van natrium uit de verzamelbuis gevonden. Het bleek, dat omstreeks 85 pct van het natrium, dat op de grens tussen buitenste en binnenste niermergzone door de verzamelbuis stroomt, tijdens de passage door de binnenste mergzone wordt teruggeresorbeerd. Tegenover de daling van de natriumconcentratie werd een lichte, echter wel steeds aanwezige, stijging van de kaliumconcentratie gevonden. Bovendien bleek uit een later onderzoek van ULLRICH c.s. (1958), dat de ammoniumconcentratie van de tubulusurine tijdens de passage door de verzamelbuis belangrijk steeg, van waarden tussen 1.5 en 12.9 mmol/l tot waarden tussen 2.6 en 237 mmol/l. Daarnaast vonden ULLRICH en EIGLER (1958) bij microcatheterisering van de verzamelbuizen van goudhamsters in ammoniumchloride-acidose een daling van de pH van de tubulusurine tijdens de passage door de verzamelbuizen van gemiddeld 7.15 tot 6.52. De blaasurine had in deze experimenten een gemiddelde pH van 6.2. Een duidelijke daling van de pH van de urine in de loop van de verzamelbuis is ook gevonden door

GOTTSCHALK c.s. (1960c) bij ratten. Zij vonden de pH van de eindurine belangrijk lager dan die van de tubulusurine aan het eind van het distale convoluut, verkregen door micropunctie. Het is wel zeer waarschijnlijk, dat een gedeelte van het natrium, dat in de verzamelbuis wordt teruggeresorbeerd, in feite wordt uitgewisseld tegen andere ionen, met name tegen NH_4^+ en H^+ ionen, mogelijk ook tegen kaliumionen. Het feit, dat uit het onderzoek van HILGER c.s. (1958) blijkt, dat opgeloste stof de verzamelbuizen verlaat – de osmolaliteit van de tubulusurine stijgt minder dan de inulineconcentratie – suggereert echter, dat niet alle natrium door uitwisseling wordt teruggeresorbeerd. Het verdient vermelding, dat uit de besproken onderzoeken blijkt, dat de verzamelbuis in het gebied van de binnenste mergzone een belangrijk aandeel heeft aan de samenstelling van de eindurine. De microcatheters zijn niet verder in het niermerg ingebracht dan het gebied van de binnenste niermergzone. Op het eerste gezicht zou men veronderstellen, dat uitwisseling van ionen in dit gebied niet zal leiden tot verhoging van de osmolaliteit van het niermerg. ULLRICH (1960a) wijst echter op het feit, dat de betrokken ionen in het niermerg zelf uit osmotisch inactieve stoffen gevormd worden. Vorming van NH_4^+ ionen in de binnenste niermergzone uit glutamine wordt waarschijnlijk door de hoge glutaminaseactiviteit, die bij honden en konijnen in dit gebied is gevonden (RICHTERICH VAN BAERLE 1956). Daarnaast levert het osmotisch inactieve CO_2 na hydrering en uitwisseling van waterstof tegen natrium twee osmotisch actieve deeltjes, namelijk een Na^+ -ion en een HCO_3^- -ion. De vraag is wel in hoeverre deze processen quantitatief belangrijk zijn.

De genoemde onderzoeken wijzen dus op het bestaan van processen, die zouden kunnen leiden tot stijging van de osmolaliteit in de binnenste niermergzone, onafhankelijk van het bestaan van tegenstroom-multiplicatie in de lissen van Henle. In aanmerking komen teruggediffusie van ureum, teruggeresorptie van natrium(chloride) uit de verzamelbuis en vorming van osmotisch actieve deeltjes in verband met de ionenuitwisselingsprocessen in de verzamelbuis.

10. *De vasa recta als tegenstroom-uitwisselingssysteem*

RECHTSTREEKSE metingen van de bloedstroom door het niermerg zijn niet verricht en zijn waarschijnlijk niet mogelijk. Langs indirecte weg zijn echter belangrijke gegevens verkregen. Dit is ten dele gebeurd door onderzoek met radioactieve isotopen (LILIENFELD c.s. 1958, EMERY c.s. 1959) ten dele via een fotoelectrische methode (KRAMER c.s. 1960, THURAU 1960, THURAU c.s. 1960). Zowel LILIENFELD c.s. als EMERY c.s. hebben getracht om inzicht te verkrijgen in de doorbloeding van de verschillende gedeelten van de nier door inspuiting van radioactief gemerkte erythrocyten (Cr^{51}) en gemerkt albumine (I^{131}), gevolgd door meting van de topografische verdeling van de radioactiviteit. Het belangrijkste gegeven, dat beide groepen hebben gevonden is wellicht de zeer hoge albumineconcentratie in de

nierpapil. LILIENFELD c.s. vonden in de nierpapil zóveel albumine terug, dat het plasmavolumen van de binnenste niermergzone omstreeks 38 ml/100 gram weefsel zou moeten bedragen tegen omstreeks 23 ml/100 gram nierschorsweefsel. Beide onderzoekers menen, dat deze relatief hoge albumineconcentratie in de nierpapil moet worden geweten aan een stijging van de albumineconcentratie in de vasa recta. EMERY c.s. (1959) toonden dan ook aan, dat het schijnbaar vasculair volumen in het niermerg evenredig stijgt met de som van de natrium- en kaliumconcentratie in het niermergweefsel.

Uitvoerige vermelding verdient het recente, zeer ingenieuze onderzoek van KRAMER c.s. (KRAMER c.s. 1960, THURAU 1960, THURAU c.s. 1960). Deze onderzoekers hebben de vaatprocessen in het niermerg onderzocht, bij intacte nierdoorbloeding en nierfunctie, met behulp van fotoelectrische registratiemethoden. Voor het onderzoek van het niermerg werd een fotocel via de ureter tegen de nierpapil gelegd, terwijl door het nierweefsel heen een naaldvormig lampje met een doorsnede van 1,3 mm werd gestoken, dat op een afstand van 5 mm van de fotocel werd gefixeerd. Gegevens over de nierschors werden verkregen met behulp van een reflectometer, die onder de nierkapsel werd geschoven. Met deze registratieapparatuur bleek het mogelijk om de passagetijd van kleurstoffen door het onderzochte gebied te bepalen en om het hemoglobinegehalte er van na te gaan. Met aan de literatuur ontnomen waarden over de intravasale hematocriet in de nier kan men uit het hemoglobinegehalte het vasculaire volumen berekenen. De passagetijd van een kleurstof – in casu Evans blue – en het vasculaire volumen tezamen geven inzicht in de stroomsnelheid in de vaten. Op deze wijze berekenden KRAMER c.s. (1960) voor het bloed in de vasa recta een stroomsnelheid van gemiddeld 21,8 ml/min/100 gram weefsel. Voor een nier van 100 gram met een totale doorbloeding van 400 ml/min zal het gewicht van het niermerg ongeveer 20 gram bedragen, zodat het merg doorstroomd zal worden met 4,5 ml bloed/min, d.w.z. met iets meer dan 1 pct van de totale nierdoorstroming. Deze stroomsnelheid blijkt van dezelfde orde van grootte als die van de tubulusurine in de lissen van Henle. In dezelfde nier van 100 gram zou, bij een glomerulusfiltratie van 35 ml/min en een terugresorptiepercentage in het proximale convoluut van 80 pct, een hoeveelheid tubulusurine van 7 ml/min de lis van Henle moeten binnenstromen.

De geringe stroomsnelheid in de vaten van het niermerg, vergeleken met die van de nierschors, blijkt uit de waarneming van KRAMER c.s. (1960), dat de passagetijd van Evans blue door het niermerg gemiddeld 11 maal zo lang is als die door de nierschors. Dit neemt echter niet weg, dat de stroomsnelheid van het bloed in de vasa recta, vergeleken met die van de tubulusurine in de lissen van Henle, zeer belangrijk is. De niermergcirculatie zou daardoor in staat moeten zijn om een gedeelte van de hypertonie, die door de lis van Henle is opgebouwd, weer af te voeren. Een dergelijke afvoer wordt echter waarschijnlijk voorkomen door de anatomische structuur van de niermergvaten, die bij uitstek geschikt lijkt als substraat voor een tegenstroom-uitwisselingssysteem. Bij doorstroming van een primair hypertoon

gebied zou passieve verplaatsing van water van het afdalende been naar het opstijgende de osmolaliteit van het bloedplasma in beide benen in de richting van het buigpunt doen toenemen, zodat het osmotische concentratieverschil tussen de inhoud van de vasa recta en het doorstroomde gebied van het niermerg verkleind wordt. De hypertonie van de inhoud van de vasa recta, die deze opvatting veronderstelt, is in 1953 door WIRZ en in 1959 door GOTTSCHALK en MYLLE bij micro-punctie van de buigpunten van de vasa recta in vivo bevestigd. Zij wordt ook bevestigd door de hoge albumineconcentratie in de vasa recta, die blijkt uit het bovengenoemde onderzoek van LILIENFELD c.s. (1958) en van EMERY c.s. (1959). Tenslotte blijkt uit een mededeling van ULLRICH (1960b), dat de erythrocyten uit het buigpunt van de vasa recta de doornappelvorm hebben, terwijl GOTTSCHALK c.s. (1959) à vue een opvallende rijkdom aan erythrocyten in de papilvaten hebben waargenomen.

Belangwekkend is een onderzoek, eveneens van de groep van KRAMER (THURAU c.s. 1960, THURAU 1960), over de wisselwerking tussen het vasculaire en het tubulaire tegenstroomsysteem, enerzijds bij verhoging van de druk in de arteria renalis, anderzijds bij verhoging van de stroomsnelheid in het tubulussysteem tijdens waterdiurese en osmotische diurese.

Bij perfusie via de arteria renalis van een gedenerveerde nier in situ, na anesthesie van de sinus caroticus en de nervus vagus, bleek verhoging van de arteriele bloeddruk in de arteria renalis te leiden tot toeneming van het urinevolume, tezamen met een verhoging van de stroomsnelheid in het vaatsysteem van het niermerg. Wanneer de bloeddruk werd verhoogd van waarden tussen 75 en 135 mm Hg tot waarden tussen 150 en 250 mm Hg, dan steeg het urinevolume van waarden tussen 0.1 en 0.9 ml/min tot waarden tussen 1.1 en 3.8 ml/min. De rechtstreeks gemeten doorstroming van de arteria renalis bleef constant. Dit laatste verschijnsel is uit vroegere onderzoeken (zie o.a. SELKURT 1951) bekend als de autoregulering van de nierdoorbloeding. THURAU c.s. vonden echter, dat de gemiddelde capillaire passagetijd van Evans Blue door het niermerg bij verhoging van de arteriele perfusiedruk in de arteria renalis daalde van waarden tussen 14.2 en 40.0 sec tot waarden tussen 5.7 en 31.1 sec. In tegenstelling tot de nierschors blijkt dus in het niermerg geen autoregulering van de doorbloeding te bestaan. Gezien het quantitatief geringe aandeel van de niermergdoorstroming aan de totale nierdoorstroming is het niet verbazingwekkend, dat de vergroting van de stroomsnelheid in het niermerg de bevindingen bij het onderzoek van de totale nierdoorbloeding niet beïnvloedt. Tegelijk met de stijging van de stroomsnelheid in de niermergvaten steeg in het onderzoek van THURAU c.s. het urinevolume, althans wanneer het uitgangsvolume niet te laag was. Helaas zijn geen gegevens vermeld over de osmolaliteit van de urine. Het volume bereikt waarden, zoals die ook tijdens waterdiurese worden gevonden. THURAU (1960) schrijft alleen dat de T^6H_2O daalt '*was sich in Richtung einer Wasserdurese auswirkt*'. De zeer belangwekkende vraag, of tijdens deze 'drukdurese' hypotone osmolaliteiten in de urine worden gevonden,

wordt echter niet exact beantwoord. De auteurs veronderstellen wel, dat de 'druk-diurese' verklaard moet worden door een toeneming van de afvoer van de niermerghypertonie t.g.v. de snellere bloedstroom in de vasa recta.

Tijdens waterdiurese en tijdens osmotische diurese blijkt ook een stijging van de stroomsnelheid in de vasa recta. In twee experimenten tijdens waterdiurese daalde de gemiddelde capillaire passagetijd van Evans blue van resp. 75 en 31.9 tot resp. 43.1 en 17.2 sec. Het grote verschil in de uitgangswaarden wordt geweten aan verschillen in de plaatsing van de fotocel. In beide experimenten bleek de stroomsnelheid in de vasa recta te stijgen tijdens daling van de osmolaliteit van de urine tot isotone waarden. Bij verdergaande daling van de osmolaliteit nam de stroomsnelheid nauwelijks toe. De curve, die het verband tussen de stroomsnelheid in de vasa recta en de clearance van vrij water aangeeft, lijkt asymptotisch te naderen tot een minimale waarde voor de stroomsnelheid. De stijging van de stroomsnelheid in de vasa recta bleek te remmen door toediening van vasopressine. Tijdens osmotische diurese, verwekt door een glucose-infuus, daalde de gemiddelde capillaire passagetijd voor Evans Blue van waarden tussen 14.3 en 46.7 tot waarden tussen 9.6 en 27.5 sec. Overigens is de versnelling van de bloedstroom in de vasa recta tijdens osmotische diurese door GOTTSCALK en MYLLE (1959) à vue waargenomen. THURAU c.s. wijten het effect van waterdiurese en osmotische diurese op de stroomsnelheid in de vasa recta aan primaire verlaging van de niermerghypertonie. Deze zou leiden tot daling van de viscositeit van het bloed in de vasa recta en daardoor tot daling van de stromingsweerstand.

De blijkbaar aanwezige wisseling van de stroomsnelheid in de vasa recta doet de vraag rijzen of de oxygenering van het niermerg hierdoor niet nadelig beïnvloed wordt. In oudere onderzoekingen werd echter al gevonden (o.a. DICKENS en WEIL-MALHERBE 1936), dat het niermerg een deel van zijn energievoorziening ontleent aan anaerobe glycolyse. In 1957 vonden GRUPP en HIERHOLZER met een Warburgtechniek een opvallend laag zuurstofverbruik door niermergweefsel. KRAMER c.s. (1960) onderzochten langs colorimetrische weg, hoe snel na afklemming van de niervaten het in het weefsel aanwezige hemoglobine gereduceerd werd. Deze reductie van hemoglobine bleek in het niermerg langzamer te verlopen dan in de nierschors. Uit hun gegevens berekenden zij een zuurstofverbruik voor de nierschors van $9 \text{ cm}^3/\text{min}/100 \text{ gram}$ weefsel, terwijl het zuurstofverbruik van het niermerg werd bepaald op $0.34 \text{ cm}^3/\text{min}/100 \text{ gram}$ weefsel. Bovendien bleek, dat het zuurstofverbruik van het niermerg rechtlijnig steeg met het hemoglobinegehalte van het weefsel. Het niermerg lijkt dus in staat om, afhankelijk van het zuurstofaanbod, een meer of minder groot gedeelte van de benodigde energie aan anaerobe processen te ontleenen.

De besproken onderzoekingen maken het waarschijnlijk, dat de vasa recta moeten worden gezien als een tegenstroomsysteem met het karakter van tegenstroomuitwisseling, waarvan de anatomische configuratie tot gevolg heeft, dat de hypertoniciteit, die door het tubulaire tegenstroom-multiplicatiesysteem wordt opgebouwd,

in relatief geringe mate wordt afgevoerd. De vraag, in hoeverre de niermergvaten door de oxygenatie van het niermerg van belang zijn voor het concentratiemechanisme, is niet met zekerheid te beantwoorden.

II. *De betekenis van de hoeveelheid en de aard
van de uitgescheiden stoffen voor de renale osmoregulering;
osmotische diurese*

HET VERSCHIJNSEL, dat de hoeveelheid urine stijgt, wanneer het aanbod van uit te scheiden stoffen aan de nier toeneemt, is reeds lang bekend. Het staat bekend als de zogenaamde 'osmotische diurese'. De osmolaliteit van de urine tijdens osmotische diurese is sedert 1945 door veel onderzoekers bestudeerd. De eerste mededelingen zijn afkomstig van de groep van MCCANCE (MCCANCE 1945, HERVEY c.s. 1945/46, 1946). Bij een onderzoek naar het natrium- en ureumgehalte van geconcentreerde urine vonden zij, dat de osmolaliteit van de urine bij extra toediening van natriumchloride, kaliumchloride, ureum en zelfs van rietsuiker bij diureses boven 3 ml/min, onafhankelijk van de aard van de aangeboden osmolen, daalde bij een toenemend urinevolume. Dit verschijnsel is in de volgende jaren door veel onderzoekers (RAPOPORT c.s. 1949, BRODSKY c.s. 1952, WESSON en ANSLOW 1952, ZAK c.s. 1954, BALDWIN c.s. 1955, RAISZ c.s. 1959b, RAISZ en SCHEER 1959a e.a.) bevestigd. Als verklaring burgerde de opvatting in, dat de terugresorptie van water in het gedeelte van het tubulusapparaat, dat voor de vorming van hypertone urine verantwoordelijk is, aan een maximum gebonden zou zijn. Osmotische diurese zou leiden tot een relatieve verlaging van de terugresorptie van tubulusurine in het proximale convoluut en daardoor tot een hogere doorstroming van het tubulussysteem. Bij stijging van het urinevolume boven het tubulaire maximum van de waterterugresorptie zou daardoor de osmolaliteit van de eindurine geleidelijk dalen. De grootte van het tubulair maximum voor water, sedert 1954 (ZAK c.s.) vrijwel algemeen betiteld als $T_m^c \text{H}_2\text{O}$, bleek zeer variabel. In dit verband zij volstaan met de waarden van ZAK c.s. (1954): bij 21 gedehydrateerde normale proefpersonen tijdens osmotische diurese met 10 pct mannitol bleek de $T_m^c \text{H}_2\text{O}$ gemiddeld 5.1 ml/min met een standaardafwijking van 1.5 ml/min, en een spreidingsbreedte van 1.5 tot 7.4 ml/min. Voor uitvoerige literatuurgegevens over het onderzoek naar de betekenis van de $T_m^c \text{H}_2\text{O}$ zij verwezen naar de dissertatie van DORHOUT MEES (1959).

Een bezwaar tegen de hypothese van een tubulair maximum voor de terugresorptie van water is, dat zij, min of meer stilzwijgend, actieve waterterugresorptie in de tubuli veronderstelt. Het behoeft nauwelijks toelichting, dat een dergelijke actieve terugresorptie in lijnrechte tegenspraak is met de passieve terugdiffusie van water in het kader van osmotische equilibrering, die algemeen wordt aangenomen sedert de herontdekking van de hypertonie van het niermerg. Wanneer bovendien een dergelijk maximum in het tubulussysteem zou bestaan, dan zou men verwach-

ten, dat bij stilleggen van de stroming in het tubulussysteem de osmolaliteit van de tubulusurine, in het gebied van de actieve waterterugresorptie, belangrijk zou stijgen. Bij onderzoek met de zogenaamde 'stop flow' techniek (MALVIN c.s. 1958), waarbij de samenstelling van de urine wordt onderzocht in zeer kleine porties na afsluiting van de ureter gedurende enkele minuten, bleek de osmolaliteit van de urine in het gehele tubulussysteem echter vrijwel gelijk te blijven. Er was hoogstens een zeer geringe stijging, met ongeveer 10 pct, in het laatste gedeelte van het tubulusapparaat, vermoedelijk in het einde van de verzamelbuizen (KESSLER c.s. 1958, MALVIN en WILDE 1959, JAENIKE en BERLINER 1960). MALVIN en WILDE (1959) hebben de uitval van het concentratiemechanisme tijdens osmotische diurese kunnen verklaren door de waarneming, dat de concentratiegradient voor natrium van schors-merggrans naar nierpapil vrijwel geheel verdwijnt in een toestand van osmotische diurese door 20 pct mannitol. Zij bevestigden hiermee trouwens het reeds eerder genoemde onderzoek van ULLRICH c.s. (1955), waarin het zelfde verschijnsel werd waargenomen, ook voor de osmotische concentratiegradient, tijdens osmotische diurese onder invloed van ureum en natriumsulfaat.

Het is dus wel zeker, dat de verklaring voor de daling van de osmolaliteit van de urine tijdens osmotische diurese niet gezocht moet worden in een echt tubulair maximum voor water, zoals dat bij voorbeeld voor glucose bestaat, maar veeleer in belemmering van de opbouw van de niermerghypertonie. Dat de verhoging van de stroomsnelheid in de lissen van Henle de hypertonie doet dalen, volgt trouwens uit de theorie van het tegenstroom-multiplicatiesysteem. Naast de stroomsnelheid is in deze theorie echter ook de grootte van het zogenaamde 'Emzeleffekt' van belang. Wanneer men de hypertonie van het niermerg alleen zou kunnen verklaren door tegenstroom-multiplicatie in de lissen van Henle – in het voorgaande is wel gebleken, dat deze opvatting te simplistisch lijkt –, dan zou de $T_m^c H_2O$ de grootte van het 'Emzeleffekt' kunnen registreren. Deze theoretische mogelijkheid wettigt echter niet de opvatting, dat het meten van de $T_m^c H_2O$ een betere methode zou zijn om het concentratievermogen te schatten dan een methode die de hoogste osmolaliteit van het niermerg benadert, zoals de bepaling van het 'osmotische plafond' tijdens dehydratie DORHOUT MEES (1959b) vond bij een vergelijking van beide methoden een grove lineaire relatie met een zeer belangrijke spreiding.

Tegenover daling van de osmolaliteit van de urine door verhoging van de stroomsnelheid in het tubulussysteem zou men bij verlaging van de stroomsnelheid een stijging ervan verwachten. In paragraaf 12 komt nog uitvoeriger ter sprake, naar aanleiding van experimenten van DEL GRECO en DE WARDENER (1956) en van BERLINER en DAVIDSON (1957), dat experimentele verlaging van de glomerulusfiltratie gepaard gaat met verminderde doorstroming van de vasa recta. Het is dan moeilijk om de invloed van verminderde stroomsnelheid in het tubulussysteem te scheiden van het effect van daling van de niermergdoorbloeding.

Uit de tegenstroom-multiplicatietheorie zou moeten volgen, dat niet alleen de hoeveelheid, maar ook de samenstelling van de tubulusurine, en meer in het bij-

zonder de gehalten van natrium en ureum ervan, een rol zullen spelen bij de renale osmoregulering. Het aanbod van natrium en ureum zou namelijk van belang kunnen zijn voor de grootte van het 'Einzeleffekt'. Een belangrijk argument voor deze opvatting is geleverd door het micropunctieonderzoek van GOTTSCHALK en MYLLE (1959). Zij vergeleken namelijk bij ratten de osmolaliteit van de tubulusurine in het distale convoluut en de osmolaliteit van de eindurine, tijdens osmotische diurese met hypertone oplossingen van NaCl, glucose, mannitol en ureum. Bij een gelijke uitscheiding van opgeloste bestanddelen via de urine bleek zowel de hypotonie van de tubulusurine in het distale convoluut, als de hypertonie van de eindurine afhankelijk van het gebruikte diureticum. Bij gebruik van hypertoon NaCl werden de laagste osmolaliteiten in het distale convoluut (osmotische U/P verhoudingen tot 0.3) en de hoogste osmolaliteiten in de eindurine (osmotische U/P verhoudingen van 2.0 tot 4.0) gevonden. Tijdens mannitol- en glucose-infusen daalde de osmotische U/P verhouding in het distale convoluut niet onder 0.6 en steeg die in de urine niet boven 2.0. Intermediaire resultaten werden gevonden tijdens osmotische diurese door ureumtoediening. RUBINI c.s. (1957) hadden eerder beschreven, dat toediening van ureum tijdens osmotische diurese door mannitol en natriumsulfaat, leidde tot stijging van de $T_m^c H_2O$ met 20 tot 30 pct. LEVINSKY c.s. (1959) onderzochten de invloed van geleidelijk toenemende afklemming van de arteria renalis bij honden, die een vasopressine-infuus kregen, op de osmolaliteit van de urine. Tegelijk met daling van de glomerulusfiltratie met ten hoogste 30 pct zagen zij stijging van de osmolaliteit van de eindurine met ten hoogste 45 pct. Evenals in hun onderzoek uit 1957 (BEFLINER en DAVIDSON 1957) diende de nier met intacte doorbloeding als controle. Verlaagden zij echter de glomerulusfiltratie met meer dan 30 pct, dan bleek de osmolaliteit van de uitgescheiden urine lager dan die van de controlenier. Bij glomerulusfiltraties rond 20 pct van die van de controlenier was de osmolaliteit van de geproduceerde urine 40 pct van die van de controlenier. De natrium-, chloride- en ureumgehalten van het niermergweefsel daalden eveneens. Het effect van verlaging van de glomerulusfiltratie bleek echter afhankelijk van het eiwitgehalte van het dieet. Gaven zij hun honden een eiwitarm dieet, dan bleef de stijging van de osmolaliteit van de eindurine bij geringe verlaging van de glomerulusfiltratie uit, terwijl bij sterke verlaging van de glomerulusfiltratie een minder duidelijke daling van de osmolaliteit van de eindurine optrad. Glomerulusfiltraties van 20 pct van die van de controlenier gingen nu gepaard met een osmolaliteit van de eindurine van 60 pct van die van de controlenier. Zij concludeerden uit hun experimenten, dat de waargenomen daling van de osmolaliteit van de urine zou berusten op een verminderd aanbod van natrium en ureum aan het concentratiemechanisme. Ter staving van deze hypothese zochten zij naar een mogelijkheid om de glomerulusfiltratie te verlagen bij behoud van een voldoende aanbod van natrium en ureum. Hiervoor werd een toestand van osmotische diurese door ureum en mannitol gekozen, leidende tot verhoogde uitscheiding van ureum en natrium, zij het bij veel lagere osmolaliteiten van de eindurine. Inderdaad bleek

onder deze omstandigheden verlaging van de glomerulusfiltratie niet te leiden tot daling van de osmolaliteit van de eindurine. Deze was integendeel, bij glomerulusfiltraties van 20 tot 40 pct van die van de controlemier, tijdens mannitoldiurese 30 pct, tijdens ureumdiurese 40 tot 80 pct hoger dan die van de controlemier. Het niermergweefsel werd tijdens deze experimenten helaas niet onderzocht. Min of meer analoge experimenten bij mensen zijn beschreven door LEVITT c.s. (1959). Bij normale proefpersonen op een vrij dieet verlaagden zij de glomerulusfiltratie door experimentele hypotensie ten gevolge van ganglionblokkade, onderbinding van de veneuze afvoer van de benen en orthostase. Daling van de glomerulusfiltratie met 30 tot 50 pct leidde tot daling van de osmolaliteit van de urine met 10 pct. De aanvankelijke stijging van de osmolaliteit, die LEVINSKY c.s. bij honden waarnamen, vonden zij dus niet.

Hoewel de besproken onderzoeken veel onzekerheden overlaten, blijkt er wel uit, dat de hoeveelheid en de samenstelling van de tubulusurine van belang zijn voor de processen van de renale osmoregulering. Het lijkt mogelijk om vanuit deze factoren de verschijnselen bij osmotische diurese te verklaren als uiting van verlaagde efficiëntie van het tubulair tegenstroom-multiplicatiesysteem. Evenals tijdens waterdiurese vonden THURAU c.s. (1960) bij osmotische diurese een verhoogde stroomsnelheid in de vasa recta. Deze werd echter als gevolg en niet als oorzaak van de lagere osmolaliteit van het niermerg beschouwd. Het is dus niet duidelijk in hoeverre ook het vasculaire tegenstroomsysteem een rol speelt bij het verschijnsel van de osmotische diurese.

12. *De osmolaliteit van het niermerg tijdens waterdiurese*

IN HET voorafgaande is besproken, dat bij dorstende zoogdieren de osmolaliteit van de eindurine ongeveer gelijk is aan die in de nierpapil. Wanneer de hypertonie van het niermerg alleen afhankelijk zou zijn van de functie van de lissen van Henle, en de osmolaliteit van de eindurine bepaald zou worden door de doorlaatbaarheid van de wand van de verzamelbuis voor water, dan zou men tijdens waterdiurese een hogere osmolaliteit van het niermerg verwachten dan tijdens antidiurese. Bij de vorming van hypertone urine immers zou water uit de verzamelbuis het niermerg binnenstromen en zou de functie van het tegenstroom-multiplicatiesysteem van de lissen van Henle door de zogenaamde '*Entnahme*' moeten worden belemmerd. Het onderzoek van de samenstelling van het interstitieel vocht in het niermerg wordt onder deze omstandigheden bemoeilijkt door de aanwezigheid van een grote hoeveelheid verdunde urine in de verzamelbuizen. Hogere osmolaliteiten dan tijdens antidiurese zijn echter nooit gevonden. Natriumconcentraties van 80 pct of meer van die, gevonden tijdens maximale antidiurese, worden terloops vermeld in het al eerder genoemde artikel van BERLINER c.s. (1958). ULLRICH c.s. (1955) daarentegen vonden tijdens waterdiurese in het merg van de nieren van honden belangrijk lagere osmolaliteiten dan tijdens antidiurese.

De osmolariteit werd langs indirecte weg gemeten aan de gewichtstoename van niermergscijfjes in oplossingen van verschillende osmolariteit. Bij osmolariteiten van het plasma rond 300 mosmol/l vonden zij een geleidelijke stijging van de osmolariteit van het niermerg van 300 tot waarden tussen 400 en 700 mosmol/l van de schors-mergsgrens tot halverwege de binnenste niermergzone. Verder papilwaarts daalde de osmolariteit weer tot waarden tussen 300 en 425 mosmol/l. SCHMIDT NIELSEN (1960) vond bij konijnen tijdens waterdiurese berekende osmolariteiten in het niermerg tot 400 mosmol/l bij osmolariteiten van urine lager dan 100 mosmol/l. Als argument voor het bestaan van hypertonie in het niermerg tijdens waterdiurese worden veelal onderzoeken aangehaald van DEL GRECO en DE WARDENER (1956) en van BERLINER en DAVIDSON (1957). Beide groepen onderzoekers verminderden bij honden tijdens waterdiurese de doorstroming van de nier met bloed door obstructie van resp. de aorta en de arteria renalis. Zij zagen een stijging van de osmolaliteit van de urine tot omstreeks 400 mosmol/kg water. In de experimenten van BERLINER en DAVIDSON (1957) bewees de hypotonie van de urine uit de intacte nier de afwezigheid van vasopressine. Men dient bij de beoordeling van dit onderzoek echter te bedenken, dat niet alleen de functie van de lissen van Henle, maar ook de niermergcirculatie belangrijk gestoord geweest zal zijn. Een veel betere grond voor het aannemen van lichte hypertonie in het niermerg tijdens waterdiurese is gegeven door een onderzoek van GOTTSCHALK (1960b). Hij puncteerde vasa recta en lissen van Henle bij hamsters met experimentele diabetes insipidus en vond, bij osmolaliteiten van de eindurine tussen 100 en 250 mosmol/kg water, in de niermergstructuren waarden tussen 300 en 500 mosmol/kg water.

De besproken onderzoeken maken het zeer waarschijnlijk, dat tijdens waterdiurese het interstitium van het niermerg belangrijk minder hypertoon is dan tijdens antidiurese, echter wel licht hypertoon blijft. Men zou dus moeten veronderstellen, dat de efficiëntie van het tubulaire of het vasculaire tegenstroomsysteem tijdens waterdiurese afneemt. Het is niet waarschijnlijk dat de stroomsnelheid in het tubulaire tegenstroomsysteem, of de samenstelling van de tubulusurine erin, tijdens waterdiurese verschilt van die tijdens antidiurese. Waterdiurese is immers een fenomeen, dat distaal van de lis van Henle tot stand komt. THURAU c.s. (1960) vonden wel een grotere stroomsnelheid in de vasa recta tijdens waterdiurese. Zij beschouwden ook deze echter als gevolg en niet als oorzaak van de lagere osmolaliteit van het niermerg. Per exclusionem neemt men daarom wel aan, dat de vasopressinespiegel op enigerlei wijze een rol speelt bij de vorming van de niermerghypertonie. Dit vraagstuk zal in de volgende paragraaf nader ter sprake komen.

13. Het werkingsmechanisme van vasopressine¹

HET BEKENDE onderzoek van VERNEY (1946, 1947/48) heeft aannemelijk gemaakt, dat de vorming van vasopressine wordt gereguleerd door de neurohypofyse onder invloed van osmoreceptoren, gelegen in het stroomgebied van de arteria carotis interna. Meer dan dit werk zijn in deze studie van belang gegevens over de manier, waarop het vasopressine de nierfunctie zelf beïnvloedt.

Er zijn verschillende argumenten om het aangrijpingspunt van het vasopressine in de nier te localiseren in het distale convoluut en in het verzamelsysteem. Zo maakten DARMADY c.s. (1960) autoradiogrammen van geïsoleerde rattennefronen, na inspuiting van vasopressine, gemerkt met radioactief jodium. De hoogste vasopressine-concentratie werd gevonden in de verzamelbuis, lagere concentraties ook in de pars contorta van het distale convoluut. In de lis van Henle werd geen geïsoleerd vasopressine teruggevonden. Bij pathologisch anatomisch onderzoek bij geïsoleerde, vasopressine-resistente stoornissen van het concentrerend vermogen van de nieren, zijn morfologische afwijkingen in de verzamelbuizen en in het distale convoluut gevonden. Dit geldt bij voorbeeld voor onderzoeken bij experimentele hypercalciemie bij dieren (EPSTEIN c.s. 1958, 1959) en voor klinische gevallen van 'nefrogene diabetes insipidus', zoals een patient met een longcarcinoom met amyloidose rond de verzamelbuizen, beschreven door CARONE en EPSTEIN (1960). Overigens hebben MANITIUS c.s. (1960b) aangetoond, dat tijdens hypercalciemie de niermerghypertonie verloren gaat.

De opvattingen over het werkingsmechanisme van vasopressine berusten voor een groot deel op experimenteel werk, o.a. verricht door de groep van USSING, over het transport van water en opgeloste bestanddelen door geïsoleerde biologische membranen. De grondslag van de theorie van USSING c.s. is de opvatting, dat beweging van water door een biologische membraan onder invloed van een hydrostatisch of, daarmee theoretisch gelijk te stellen, osmotisch drukverschil, plaats heeft door poriën in de membraan met een diameter, groter dan de moleculaire diameter van water. De grootte van deze poriën wordt zelfs quantitatief opgegeven: 6 tot 20 Å. Het zou te ver voeren om de theoretische argumentatie van deze theorie geheel te bespreken. Zij is gebaseerd op het feit, dat de osmotische verplaatsing van water sneller verloopt, dan men zou verwachten op grond van de osmolaliteiten aan weerszijden van een biologische membraan, gecombineerd met de snelheid van de stroom in één van beide richtingen, bekend door merking met deuteriumoxyde.

Het feit, dat de osmotische waterverplaatsing door een biologische membraan

¹ De naam vasopressine, gebaseerd op de ijking van anti-diuretisch hormoon op de bloeddruk-verhogende werking, is strikt genomen minder ideaal (DE WIED 1959), omdat de stof in fysiologische doses geen invloed op de bloeddruk heeft. De naam anti-diuretisch hormoon is echter stilistisch moeilijk te hanteren en de namen α - of anti-diuretine en β -hypophamine zijn relatief onbekend. Daarom is in deze studie, in overeenstemming met een groot deel van de literatuur, de naam vasopressine gebruikt.

onder invloed van vasopressine belangrijk versneld wordt (tot gemiddeld 230 pct van de aanvankelijke snelheid), interpreteren KOEFOED JOHNSEN en USSING (1953) als uiting van een vergroting van de poriën of een toeneming van hun aantal ten gevolge van de aanwezigheid van vasopressine. De theorie van de groep van USSING heeft als gevolg, dat niet alleen het transport van water, maar ook dat van opgeloste stoffen met een moleculaire diameter, kleiner dan die van de poriën in de membraan, onder invloed van vasopressine zou moeten worden versneld. Inderdaad vonden ANDERSEN en USSING (1957) versnelling van het transport van thiourem en acetamide tot 2 à 20-voudige waarden, wanneer, in aanwezigheid van een osmotisch drukverschil, vasopressine aan het systeem werd toegevoegd. Zij spreken van een '*solvent drag*' op niet gedissocieerde stoffen tijdens osmose. Het is in dit verband belangwekkend, dat de moleculaire diameter van ureum ongeveer dezelfde is als die van de bovengenoemde twee stoffen.

Een derde probleem is dat van de invloed van vasopressine op het transport van ionen door biologische membranen. USSING en ZEHRAN vonden in 1951, dat het potentiaalverschil tussen de binnen- en buitenwand van een kikkerhuid duidelijk stijgt onder invloed van vasopressine. Hiermee ging een transport van natrium-ionen gepaard. Dergelijke stijgingen vindt men ook in de gegevens van KOEFOED JOHNSEN en USSING (1953). In 1957 heeft USSING gespeculeerd over de aard van dit transport van natrium. Het werd bij een groter aantal biologische membranen gevonden, niet alleen bij de kikkerhuid, maar ook in darmwand- en urineblaas-slijmvlies, bovendien niet alleen bij amfibieën maar ook bij caviae. Dit natrium-transport wordt o.a. geremd door verlaging van de pH, stijging van de CO₂-spanningen zuurstofgebrek. Er zijn argumenten om aan te nemen, dat het transcellulair verloopt en dat er een actief, zuurstof verbruikend mechanisme, dat selectief voor natrium-ionen is, aan ten grondslag ligt. Over het mechanisme van dit transport bestaat geen zekerheid.

Ongetwijfeld is de verleiding groot om voor het werkingsmechanisme van vasopressine in de nier analoge processen te veronderstellen. De vrijwel algemeen gehuldigde opvatting, dat vasopressine de doorlaatbaarheid van de wand van het distale convoluut en van de verzamelbuis voor water zou vergroten, is dan ook op het werk van de groep van USSING gebaseerd. Daarnaast zou men kunnen veronderstellen, dat de diffusie van ureum uit de verzamelbuis, waarover in het voorgaande gesproken is, als '*solvent drag*' fenomeen verklaard moet worden. De vraag, in hoeverre vasopressine ook in de nier invloed zou kunnen uitoefenen op het transport van natrium-ionen, komt in het vervolg nog ter sprake.

Voordien verdient wellicht bespreking een recent onderzoek, verricht door de groep van GINETZINSKY, dat mogelijk inlichtingen verschaft over het mechanisme, waarmee vasopressine de poriën van de wanden van het tubulussysteem zou kunnen vergroten. Uitgaande van de waarneming, dat tijdens waterdiurese de concentratie van het enzym hyaluronidase in de urine van zoogdieren duidelijk zou dalen, heeft GINETZINSKY in 1958 een verband verondersteld tussen de vorming van hyper-

tone urine en de aanwezigheid van hyaluronidase in urine. Deze veronderstelling werd aanleiding om de verzamelbuis tijdens verschillende diuresetoestanden cytologisch en histochemisch te onderzoeken. Hierbij werd gevonden, dat er een cytologisch verschil is tussen het epitheel van de verzamelbuis tijdens antidiurese en dat tijdens waterdiurese. Tijdens waterdiurese bleek het epitheel hoog-prismatisch met centraal gelegen kernen, na dehydratie en ook na toediening van vasopressine, bleek het epitheel plat met in het lumen uitstekende kernen. GINETZINSKY spreekt van *'complete dissolution of the cytoplasmic apical ends into the lumen of the tubules, appearing identical with apocrine secretion of the collecting duct epithelium due to antidiuretic hormone'*. Bovendien zouden tijdens antidiurese in het peritubulair interstitium met endotheel beklede ruimten ontstaan, die GINETZINSKY als lymfe-capillairen beschouwt. Bij histochemische kleuring met toluidineblauw werd tijdens waterdiurese in de basale membraan en in de intercellulaire spleten van het epitheel van de verzamelbuis een rode kleur waargenomen, die zou wijzen op de aanwezigheid van mucopolysacchariden, naar de mening van GINETZINSKY van hyaluronzuur. Deze rode kleur zou verdwijnen na dehydratie of na toediening van vasopressine. De cytologische en histochemische kenmerken van dehydratie zouden 15 tot 20 minuten na toediening van vasopressine, die van hydratatie 20 tot 60 minuten na toediening van water ontstaan, tijdsrelaties die verwant zijn aan die van de fysiologische verschijnselen. Het gehele patroon zou wijzen op de wand van de verzamelbuis als aangrijpingspunt voor het vasopressine. De werking van vasopressine zou te verklaren zijn door het opwekken van apocriene secretie van hyaluronidase door het epitheel van de verzamelbuis, leidende tot vervloeiing van de intercellulaire substantie en van de basale membraan en daardoor tot verhoging van de mogelijkheid tot osmotische equilibratie tussen de inhoud van de verzamelbuis en het omgevende niermerg. De bevindingen van GINETZINSKY c.s. omtrent het verband tussen de waterdiurese en de uitscheiding van hyaluronidase in de urine zijn bevestigd door DICKER en EGGLETON (1960a) en bestreden door BERLYNE (1960). Naast bezwaren tegen de gebruikte bepalingsmethodiek voert BERLYNE als voornaamste tegenargument aan, dat GINETZINSKY c.s. niet de totale uitscheiding van hyaluronidase maar alleen de concentratie zouden hebben gemeten. GINETZINSKY deelt echter mee, dat de daling van de concentratie van hyaluronidase in de urine tijdens waterdiurese niet kon worden verklaard uit de vergroting van het urinevolume. Dit blijkt inderdaad uit de gegeven resultaten. Dat BERLYNE het onderzoek van GINETZINSKY niet kon bevestigen, berust mogelijk op het feit, dat 17 van zijn 18 waarnemingen tijdens waterdiurese zijn geschied bij urinevolumina van ten hoogste 2 ml/min. Voor de mens is dit nauwelijks waterdiurese te noemen. DICKER en EGGLETON (1960a) vonden bij vier proefpersonen tijdens basale diurese 1 tot 10 eenheden hyaluronidase en 100 tot 22 000 micro-eenheden vasopressine per ml urine. Er was geen quantitatieve relatie tussen de concentraties van beide stoffen, noch bij vergelijking van de proefpersonen onderling, noch bij verschillende bepalingen bij éénzelfde proefpersoon. Op het hoogtepunt van een waterdiurese en tijdens

alcoholdiurese waren echter zowel de concentratie als de totale uitgescheiden hoeveelheid van beide stoffen belangrijk verminderd.

In een latere publicatie van de groep van GINETZINSKY (GINETZINSKY c.s. 1960) komt de uitscheiding van hyaluronidase niet meer ter sprake. De veronderstelling, dat het mucopolysaccharide in de wand van de verzamelbus hyaluronzuur zou zijn, is hierin echter bevestigd door de waarneming, dat de rode kleur in dit gebied in aanwezigheid van toluidineblauw, verdwijnt na behandeling met hyaluronidase. Dit artikel geeft ook belangwekkende gegevens over een vergelijkend onderzoek bij verschillende diersoorten: cyclostomata, vissen, amfibieën, vogels en ratten. Alleen bij vogels en ratten – in zeer lichte mate ook bij amfibieën – werd in de wand van de verzamelbus hyaluronzuur gevonden, verdwijnend tijdens beperking van de vochtopneming. De cytologische kenmerken van ‘apocriene secretie’ werden alleen gevonden bij vogels en zoogdieren. Bij pasgeboren ratten was nog geen hyaluronzuur aantoonbaar, het verscheen omstreeks de zoe levensdag.

Hoewel het werk van GINETZINSKY c.s. moeilijk te beoordelen is, vooral omdat een groot deel ervan in het russisch gesteld is, lijkt het bijzonder goed in overeenstemming met de hierboven uiteengezette hypothesen over het werkingsmechanisme van vasopressine bij de vorming van hypertone urine.

Het feit, dat de osmolaliteit van het niermerg tijdens waterdiurese niet hoger, vrijwel zeker zelfs lager is dan tijdens antidiurese, heeft aanleiding gegeven tot de veronderstelling, dat vasopressine ook een rechtstreekse invloed zou kunnen uitoefenen op het ontstaan van de niermerghypertonie. WIRZ heeft in 1957 de hypothese voorgesteld, dat vasopressine de doorlaatbaarheid van het afdalende been van de lis van Henle voor water, eventueel ook voor opgeloste stoffen, zou bevorderen. Daarom zou circulerend vasopressine nodig zijn om het concentratieverschil tussen de beide benen van de lis van Henle tot stand te brengen, dat als ‘*Einzeleffekt*’ aan het tegenstroom-multiplicatiemechanisme ten grondslag zou liggen. Deze hypothese van WIRZ lijkt echter onwaarschijnlijk op grond van de door GOTTSCHALK (1960b) gevonden gelijke osmolaliteit in de buigpunten van de lissen van Henle en van de vasa recta bij hamsters met experimentele diabetes insipidus. Deze bevinding suggereert immers, dat – ook bij afwezigheid van circulerend vasopressine – de wanden van de lissen van Henle in de binnenste niermergzone volledig doorankelijk zijn voor water (GOTTSCHALK, persoonlijke mededeling 1961).

In een andere hypothese, afkomstig van LAMDIN (1958), wordt verondersteld, dat vasopressine het tegenstroom-multiplicatiemechanisme zou kunnen bevorderen door stimulering van het actieve natriumtransport in het opstijgende been van de lis van Henle. Deze theorie wordt gebaseerd op het bovengenoemde onderzoek van USSING c.s. (USSING en ZEHRAN 1951, USSING 1957), waaruit een vergroting van het natriumtransport door biologische membranen onder invloed van vasopressine zou zijn gebleken. Zij hoeft niet in strijd te zijn met de geldende opvatting, dat vasopressine bij de mens geen rechtstreekse invloed heeft op de uitscheiding van natrium in de urine (CHALMERS c.s. 1951, LEAF c.s. 1953, BORST 1954). In

een tegenstroomsysteem is immers, afgezien van de mogelijkheid van 'Entnahme', de samenstelling van de instromende vloeistof gelijk aan die van de uitstromende. Het 'Einzeleffekt' heeft alleen betekenis voor de hoogte van de osmolaliteit, die op het buigpunt van het systeem bereikt wordt.

Een derde hypothese, geopperd door GOTTSCHALK en MYLLE (1959), veronderstelt, dat vasopressine de niermerghypertonie zou kunnen beïnvloeden via de stroomsnelheid in de vasa recta. Daling van de stroomsnelheid door stijging van de vasopressinespiegel zou de efficiëntie van het tegenstroom-uitwisselingsmechanisme van de vasa recta kunnen bevorderen en zodoende de niermerghypertonie kunnen doen toenemen.

Tenslotte is kortgeleden een hypothese naar voren gebracht door KOEFOED en KNUDSEN (1960), die gebaseerd is op het bovengenoemde werk van GINETZINSKY c.s. In deze hypothese wordt verondersteld, dat de osmolaliteit van het niermerg zou stijgen onder invloed van vasopressine door afbraak van mucopolysacchariden. Zolang het moleculaire gewicht van de afbraakproducten te groot is om passage door de wand van de verzamelbuis mogelijk te maken, zouden zij kunnen leiden tot aanzuiging van water uit de verzamelbuizen naar het niermergweefsel. Het feit, dat de osmolaliteit van het niermerg vrijwel dezelfde is als die van de som van de molaire gehalten van de door ULLRICH en JARAUSCH (1956) bepaalde stoffen, maakt verklaring van de niermerghypertonie door afbraak van mucopolysacchariden niet erg waarschijnlijk. De mogelijkheid bestaat echter, dat in de wand of in de onmiddellijke omgeving van de verzamelbuis de osmose zou kunnen worden bevorderd door afbraak van mucopolysacchariden.

Samenvattend lijkt het zeer waarschijnlijk, dat het werkingsmechanisme van vasopressine in de nier berust op verhoging van de doorlaatbaarheid van de wand van het distale convoluut en van de verzamelbuis voor water. Daardoor vermindert vasopressine de hoeveelheid tubulusurine, die uit het distale convoluut de verzamelbuis binnenstroomt, maar bevordert het ook de osmotische equilibrering tussen de tubulusurine in de verzamelbuis en het omgevende hypertone niermerg. Daarnaast zijn er argumenten om een rechtstreeks effect van vasopressine op de opbouw van de niermerghypertonie aan te nemen. Men veronderstelt wel een invloed op de doorlaatbaarheid van het dunne segment in het afdalende been van de lis van Henle voor water, eventueel voor opgeloste stoffen. Daarnaast zou vasopressine het actieve transport van natrium uit het opstijgende been van de lis van Henle kunnen bevorderen en zou het de stroomsnelheid in de vasa recta kunnen verminderen. Voor een zekere uitspraak over het werkingsmechanisme van vasopressine ontbreken nog voldoende gegevens.

14. Het verband tussen de bijnierschorsfunctie en de renale osmoregulering

HET IS reeds lang bekend, dat insufficiëntie van de bijnierschors gepaard gaat met een stoornis van het water-uitscheidend vermogen van de nieren. De literatuur

over dit onderwerp is zeer uitgebreid: een overzicht van de hand van GAUNT c.s. (1949) vermeldt 283 publicaties, waarvan 273 verschenen zijn na 1931, het jaar waarin ROWNTREE en SNELL het eerst de gestoorde wateruitscheiding bij de ziekte van Addison zouden hebben beschreven. Sedert het invoeren van de onderzoeksmethode van ROBINSON, POWER en KEPLER in 1941 wordt de studie van het wateruitscheidend vermogen veelvuldig gebruikt bij de diagnostiek van de bijnierschorsinsufficiëntie.

De aard van de stoornis in de wateruitscheiding bij insufficiëntie van de bijnierschors is ten dele opgehelderd door onderzoek over de ritmische uitscheiding van water in de loop van het etmaal. Dit onderzoek is vooral verricht bij secundaire hypofunctie van de bijnierschors ten gevolge van hypofyse-voorkwabinsufficiëntie. Bij deze ziekte blijkt namelijk, dat het normale ritmische patroon van de wateruitscheiding, met een maximum overdag en een minimum 's nachts, een faseverschuiving van 12 uur ondergaat. De ritmische uitscheiding van natriumchloride behoudt hierbij haar dagelijks maximum en haar nachtelijk minimum. Dit omgekeerde dag- en nachtritme van water is in 1954 opgemerkt door LEWIS en uitvoerig bestudeerd door de groep van BORST (BORST 1955, BORST c.s. 1960). De afwijking kan verdwijnen tijdens behandeling met ACTH en glycocorticoiden. Mineralocorticoiden als DOCA en preparaten van succus liquoritiae hebben geen invloed. De stoornis berust dus waarschijnlijk op een te lage glycocorticoïde of daarmee verwante functie van de bijnierschors. Het is merkwaardig, dat tijdens behandeling met een *langwerkend* ACTH preparaat of tijdens *gelijkmatige* toediening van bijnierschors-hormonen met glycocorticoïde functie, deze stoornis van een ritmische functie hersteld kan worden (MAJOOR c.s. 1957).

Wanneer men de literatuur bestudeert over het verband tussen de bijnierschorsfunctie en de renale osmoregulering, dan blijkt deze relatie uiterst gecompliceerd. Op de eerste plaats moet men onderscheid maken tussen de invloed op het wateruitscheidend en die op het concentrerend vermogen. Wat het wateruitscheidend vermogen betreft zijn er argumenten om een verband aan te nemen tussen de bijnierschorsfunctie en de vasopressinespiegel. Daarnaast bestaan echter ook aanwijzingen voor een rechtstreekse invloed van bijnierschors-hormonen op het wateruitscheidend vermogen van de nieren. Gegevens over de invloed van de bijnierschorsfunctie op het concentrerend vermogen van de nieren zijn zeer schaars. Zij suggereren misschien een beperking van het concentrerend vermogen van de nieren bij insufficiëntie van de bijnierschors. Tenslotte meent een enkele onderzoeker, dat bijnierschors-hormonen een rol zouden spelen bij de centrale regulering van het dorstgevoel. Het lijkt belangwekkend om op enkele recente onderzoeken over dit vraagstuk in te gaan. Oudere literatuurgegevens zijn besproken in de dissertatie van BLOMHERT (1951).

Een verhoogde vasopressinespiegel bij insufficiëntie van de bijnierschors kan men zich voorstellen als gevolg van ófwel verhoogde afscheiding ófwel vertraagde afbraak van vasopressine.

Gegevens, die een invloed suggereren van bijnierschorshormonen op de functie van de neurohypofyse, zijn op verschillende manieren verkregen. DINGMAN en DESPOINTES hebben kortgeleden (1960) een samenvattend overzicht gegeven van hun, sedert 1955 lopend, onderzoek naar de invloed van bijnierschorshormonen op de antidiurese na toediening van nicotine en hypertone zoutoplossing. Het bleek hun, dat glycocorticoiden als cortison, hydrocortison en prednisolon het antidiuretische effect van nicotine geheel of gedeeltelijk onderdrukten. Soms zagen zij een dergelijke invloed ook van een mineralocorticoid als DOCA. Omdat nicotine wordt beschouwd als een prikkel voor de afgifte van vasopressine door de achterkwab van de hypofyse menen zij, dat deze afgifte door bijnierschorshormonen geremd zou worden. Het antidiuretische effect van hypertone zoutoplossingen, waarvan het aangrijpingspunt in de hypothalamus zou liggen, werd niet geremd. Ook de werking van exogeen vasopressine werd niet verminderd. Een steun voor de theorie van remming van de afgifte van vasopressine onder invloed van bijnierschorshormonen, wordt geleverd door een onderzoek van de groep van GAUNT, samengevat in een artikel uit 1957. Hierin werd de invloed van bijnierschorshormonen bestudeerd op de hoeveelheid neurosecreet in de hypothalamus en in de achterkwab van de hypofyse. Deze werd nagegaan op twee manieren, enerzijds door biologische bepaling van de antidiuretische activiteit van homogenaten van deze onderdelen van de neurohypofyse, anderzijds door histologisch onderzoek. Toediening van hydrocortison bleek de antidiuretische activiteit te verhogen, zowel van de hypothalamus als van de hypofyse-achterkwab. De activiteit van de hypothalamus werd ongeveer 4 maal zo groot, die van de achterkwab steeg gemiddeld met 30 pct. Tengevolge van 'stress', door onderhuidse inspuiting van formaline, daalde de antidiuretische activiteit van beide gebieden belangrijk, tot ongeveer 20 pct van de controlewaarden. Door toediening van cortison veranderde het patroon bij 'stress'. De activiteit van de hypothalamus was dezelfde als zonder cortison, die van de achterkwab bleek 7 maal zo hoog als bij 'stress' zonder voorafgaande toediening van cortison. Bij histologisch onderzoek werd gevonden, dat onder invloed van dehydratie de aantoonbare hoeveelheid neurosecreet in de achterkwab van de hypofyse daalde tot 30 pct van die bij controledieren. Na adrenalectomie daalde zij slechts tot 50 pct van de waarde bij controledieren. Ook deze resultaten wijzen er dus op, dat het effect van bijnierschorshormonen op de neurohypofyse zou kunnen bestaan uit blokkade van de afvoer van het neurosecreet uit de achterkwab van de hypofyse. Op grond van deze onderzoeken zou men bij hypofunctie van de bijnierschors een te hoge spiegel circulerend vasopressine kunnen verwachten.

Behalve door gestegen productie zou een te hoge vasopressinespiegel ook kunnen ontstaan door vertraagde afbraak van vasopressine. Een dergelijke invloed wordt gesuggereerd door onderzoek van GINSBURG (1954). Hierin werd bij ratten de verdwijning van intraveneus ingespoten vasopressine nagegaan vóór en na bijnierextirpatie. De vasopressinespiegel van het bloed werd biologisch bepaald. Vóór adrenalectomie bleek de halveringstijd van exogeen vasopressine gemiddeld 51 sec,

24 uur na adrenalectomie gemiddeld 88,5 sec en weer 24 uur later 122 sec. Behandeling met cortison verkortte de halveringstijd na 48 uur tot gemiddeld 73,8 sec, behandeling door suppletie van het zoutverlies had geen effect. Na nefrectomie, waarbij de bijnieren intact werden gelaten, steeg de halveringstijd van vasopressine van 51 tot 118 sec, vrijwel dezelfde waarde dus, die 48 uur na adrenalectomie werd bereikt. Nefrectomie, verricht 48 uur na adrenalectomie, leidde niet meer tot verdere stijging van de halveringstijd. Ligering van de arteria coeliaca en de arteriae mesentericae leidde echter in beide gevallen nog tot verlenging van de halveringstijd met 60 tot 70 pct. Deze verlenging wordt geweten aan de uitval van de lever als orgaan voor de afbraak van het vasopressine. De bevindingen bij adrenalectomie en nefrectomie worden door GINSBURG als argument gezien voor de opvatting, dat de functie van de bijnierschors een rol speelt bij de afbraak van circulerend vasopressine door de nieren. Mogelijk speelt zij zelfs een rol bij de uitscheiding van vasopressine door de nieren, getuige het door GINSBURG waargenomen verschijnsel, dat door adrenalectomie de antidiuretische activiteit van de urine daalt van gemiddeld 6,7 tot gemiddeld 2,1 pct van de ingespoten dosis.

Een geheel ander verband tussen bijnierschorsfunctie en vasopressinespiegel is tenslotte gevonden door HILTON (1960). Perfusie van bijnieren van honden in situ met synthetische vasopressine-preparaten bleek een belangrijke verhoging van de secretie van hydrocortison in de afvoerende venen van de bijnier te veroorzaken. De gebruikte vasopressine-doses hadden de grootte-orde van hoge fysiologische doses: 0,001 tot 0,7 eenheden per minuut. Het effect van vasopressine bleek herhaaldelijk groter dan dat van perfusie met één eenheid ACTH per minuut. Het werd niet gezien bij perfusie met verschillende andere polypeptiden en met bloeddrukverhogende stoffen als adrenaline en noradrenaline. Bij langdurige perfusie met vasopressine bleek het effect op de secretie van hydrocortison van voorbijgaande aard. Het effect geleek op dat van perfusie met adenosine-monofosfaat, hoewel ook tijdens perfusie met deze laatste stof toevoeging van vasopressine de secretie van hydrocortison nog verhoogde. HILTON veronderstelt, dat vasopressine de fosforylase-activiteit van de bijnier zou kunnen stimuleren.

Er zijn dus verschillende argumenten om aan te nemen, dat hypofunctie van de bijnierschors, waarschijnlijk vooral van de glycocorticoïde functie ervan, leidt tot verhoging van de spiegel van het circulerende vasopressine. Mogelijk is er zelfs een wisselwerking tussen vasopressinespiegel en bijnierschorsfunctie.

De opvatting, dat hypofunctie van de bijnierschors zou leiden tot een relatief te hoge spiegel van circulerend vasopressine is bestreden door onderzoekers, die zich hebben beziggehouden met de alcoholdiurese bij bijnierschorsinsufficiëntie. Waarnemingen van VAN DYKE en AMES (1951) hebben aangetoond, dat inspuiting van alcohol in de arteria carotis bij honden tot waterdiurese leidt. Deze onderzoeken zijn vergelijkbaar met het werk van VLRNEY over de invloed van hypertone oplossingen op de diurese. Zij suggereren, dat alcohol de osmotische prikkeling van de neurohypofyse blokkeert. Het blijkt nu, dat bij onbehandelde honden aan bijnierschors- en hypofysevoorkwabinsufficiëntie geen alcoholdiurese is op te wekken (LAMBIN *et al.* 1956, BORST 1955), terwijl behandeling het normale patroon van de alcohol-

diurese herstelt (LAM DIN c.s. 1956, BORST c.s. 1960). De door LAM DIN getrokken conclusie, dat de gestoorde wateruitscheiding bij bijnierschorsinsufficiëntie dus niet kan berusten op een verhoogde vasopressineproductie door de neurohypofyse, lijkt echter niet verantwoord. Dezelfde groep onderzoekers heeft namelijk in 1955 (KLEEMANN c.s. 1955) gevonden, dat de anti-diurese door hypertoon zout alleen dan met alcohol te blokkeren was, wanneer alcohol kort voor of gelijk met het hypertone zout werd toegediend. Alcohol, gegeven na een infuus hypertoon zout, veroorzaakte geen diurese meer. De verklaring voor dit verschijnsel zou zijn, dat er een hoge spiegel circulerend vasopressine zou bestaan, die uiteraard niet door alcohol te beïnvloeden is. Het is onvoldoende uitgesloten, dat het uitblijven van alcohol-diurese bij bijnierschorsinsufficiëntie niet op dezelfde wijze verklaard kan worden.

Naast de onderzoeken, die de invloed van de bijnierschorsfunctie op het wateruitscheidend vermogen van de nieren lijken te herleiden tot een invloed op de spiegel van het circulerende vasopressine, zijn er ook experimenten, die een rechtstreekse invloed van bijnierschors-hormonen op de nierfunctie zelf in dit verband suggereren. Zo bestudeerden RAISZ c.s. (1957) de invloed van hoge onderhoudsdoses cortison (200 tot 500 mg per etmaal intramusculair) op het patroon van de waterdiurese bij normale proefpersonen. Het urinevolume na belasting met water bleek zeer aanzienlijk te stijgen, soms tot het drievoudige van de waarden voor de behandeling. Daarbij daalde de osmolaliteit van de geproduceerde urine. Er was geen verband met de grootte van de glomerulusfiltratie of met het niveau van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen. Er was ook geen verband met de renale bloeddorstrooming. Een antagonisme tussen bijnierschors-hormonen en circulerend vasopressine was onwaarschijnlijk door de toestand van waterdiurese; het anti-diuretische effect van 15 millieenheden vasopressine bleek trouwens niet geringer te worden door de behandeling met cortison. RAISZ c.s. veronderstelden dan ook, dat cortison op enigerlei wijze, onafhankelijk van de vasopressinespiegel, de doorlaatbaarheid van de tubuluswand voor water zou verminderen.

Hun opvatting, dat de verhoging van de wateruitscheiding tijdens waterdiurese onder invloed van cortison niet veroorzaakt wordt door verhoging van de glomerulusfiltratie of van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen wordt nog eens benadrukt door een onderzoek van KLEEMANN c.s. (1958). Zij vergeleken bij lijders aan insufficiëntie van de bijnierschors of van de hypofyse-voorkwab het effect van hydrocortison op de waterdiurese met dat van verhoging van de glomerulusfiltratie door toediening van aminofylline, respectievelijk van stijging van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen onder invloed van een kwikdiureticum, mercurhydrine. Omdat het hydrocortison werd toegediend na het mercurhydrine daalde de uitscheiding van opgeloste bestanddelen steeds tijdens het effect van het hydrocortison. De invloed van hydrocortison op de glomerulusfiltratie wisselde, bij een deel van de onderzochte patienten trad geen stijging van de glomerulusfiltratie op. Bovendien veroorzaakten aminofylline en mercurhydrine een toeneming van de wateruitscheiding met gemiddeld slechts 1 ml/min, terwijl de stijging na intraveneuze toediening van hydrocortison (200 mg) leidde tot een gemiddelde stijging van het urinevolume met 4.8 ml/min. De opvatting van RAISZ c.s. wordt gesteund door waarnemingen van MENCER MARTIN (1959) en van KLEEMANN c.s. (1960). MEN-

CER MARTIN (1959) bestudeerde bij twee patienten met ruimteïnnemende processen in het gebied van de hypofyse het patroon van de waterdiurese na drinken van water. De onbehandelde patienten hadden een duidelijke stoornis van het water-uitscheidend vermogen. Deze herstelde zich niet na behandeling met trijodothyronine. Wel werden bij één patient hierdoor de glomerulusfiltratie en de renale bloeddorstrooming normaal. Substitutie therapie met cortison of ACTH leidde tot een normale reactie op het drinken van water. Een verhoging van de vasopressinespiegel als verklaring van de gestoorde waterdiurese is bij deze patienten, met een uitval van de neurohypofyse, wel zeer onwaarschijnlijk. KLEEMANN c.s. berichtten in 1960 over een onderzoek naar de invloed van cortison en 6-methylprednisolon op het waterdiuresepatroon bij normale proefpersonen en bij twee lijdens aan hypofysaire diabetes insipidus. Zij vonden geen duidelijke invloed van enkelvoudige giften van resp. 150 tot 200 mg cortison en 20 mg 6-methylprednisolon, beiden intraveneus toegediend. Orale toediening van deze stoffen in dezelfde dosis over enkele dagen leidde echter tot belangrijke stijging van het urinevolume na drinken van water, bij de normale proefpersonen met 7.5 tot 46 en bij de patienten met diabetes insipidus met resp. 52 en 90 pct. De conclusie van de genoemde onderzoekers luidt, dat bijnierschors hormonen, waarschijnlijk door hun glycocorticoïde effect, een invloed uitoefenen op de doorlaatbaarheid van de tubuluswand voor water, onafhankelijk van en tegengesteld aan die van vasopressine.

Volledigheidshalve zij er in dit verband nog op gewezen, dat in het speciele gedeelte van deze studie een verhoging van de wateruitscheiding na drinken van water is gebleken onder invloed van tevoren gegeven cortison (figuur 15 en tabellen 4A en 4B, hoofdstuk II).

Er zijn slechts weinig gegevens in de literatuur te vinden over het concentrerend vermogen van de nieren bij verminderde bijnierschorsfunctie. Op grond van de waarneming van GUINNEBAULT en MOREL (1957), dat de natriumconcentratie in het niermerg van ratten na adrenalectomie veel lager is dan die bij controledieren, zou men bij bijnierschorsinsufficiëntie concentratiestoornissen kunnen verwachten. Waarnemingen van BORST en van ROBSON en LAMBIE lijken in deze richting te wijzen. BORST (1955) vond bij een lijdster aan hypofysevoorkwab-insufficiëntie een hoogste osmolariteit van de urine van ruim 600 mosmol/l ondanks toediening van vasopressine. ROBSON en LAMBIE (1959) lieten twee patienten bij wie hypofysectomie was verricht, 24 uur dorsten na toediening van 20 eenheden vasopressine-tannaat in olie. De hoogste osmotische U/P verhoudingen bedroegen resp. 2.55 en 2.70, hoogstens laag normale waarden. Bij deze patienten bleek de $T_m^c \text{H}_2\text{O}$, bepaald tijdens osmotische diurese door mannitol, verlaagd. Deze was gelijkelijk te corrigeren door toediening van vasopressine, van hoge doses cortison en van een combinatie van beide preparaten. Tegenover deze gegevens, die een stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren suggereren, staat bij voorbeeld de waarneming van een hoogste osmolaliteit van 1400 mosmol/kg water in de urine van een lijdster aan hypofysevoorkwab-insufficiëntie (MENCER MARTIN 1959).

Ook in een niet gepubliceerde waarneming uit onze kliniek werden, bij een onbehandelde hystster aan deze ziekte, spontane soortelijke gewichten in de urine tot 1031 gevonden en spontane osmolaliteiten tot 940 mosmol/kg water.

Waarnemingen over het concentrerend vermogen bij een verhoogde functie van de bijnierschors zijn, zeker wanneer het toestanden van hypermineralocorticoidisme betreft, moeilijk te interpreteren, door de hypokaliemie die hierbij kan optreden. GIEBISCH en LOZANO (1959) gaven honden hoge doses DOCA, tezamen met 80 tot 170 meq natriumchloride per dag, gedurende 6 tot 24 dagen. Het bleek, dat zowel de osmotische U/P verhouding na 48 uur dorsten als de $T_m^c H_2O$ daalde. De osmotische U/P verhouding bedroeg vóór behandeling gemiddeld 5.25, tijdens behandeling gemiddeld 2.90; de $T_m^c H_2O$ daalde van gemiddeld 2.19 tot gemiddeld 1.08 ml/min. Bij alle honden trad hypokaliemie op en de concentratiestoornis bleek te herstellen door suppletie van het kaliumverlies. Hypokaliemie gaat gepaard met anatomische afwijkingen, vooral in het epitheel van de verzamelbuizen (cf REILMAN en SCHWARTZ 1958) en met daling van de hypertonie van het niermerg (MANITIUS c.s. 1960a). De concentratiestoornis bij hypermineralocorticoidisme lijkt dus te herleiden tot de hypokaliemie die daarbij optreedt. In het onderzoek van GIEBISCH en LOZANO werd geen daling van het concentrerend vermogen gezien na toediening van hoge doses hydrocortison. Deze stof veroorzaakte geen hypokaliemie. Ter verklaring van de polyurie bij hyperglycocorticoidisme suggereren ROBSON en LAMBIE (1959) een extrarenale oorzaak. Zij onderzochten bij twee patienten, bij wie hypofysectomie was verricht, de invloed van cortison op de osmotische U/P verhouding na 24 uur dorsten zonder toediening van vasopressine. Gedurende 3 tot 8 dagen tevoren gaven zij 300 mg cortison intramusculair. Het urinevolume steeg van waarden tussen 3 en 4 tot waarden tussen 7 en 8 liter per etmaal. Hierbij daalde de osmolariteit van de urine van waarden tussen 200 en 300 mosmol/l tot waarden onder 100 mosmol/l. De osmotische U/P verhouding na 24 uur dorsten bleef echter vrijwel gelijk: vóór de behandeling 1.47 en 1.58, na de behandeling 1.71 en 1.58. De polyurie berustte dus niet op een daling van het concentrerend vermogen van de nieren. Zij werd door ROBSON en LAMBIE geweten aan een invloed van cortison op de centrale regulering van het dorstgevoel.

Overziet men de in deze paragraaf besproken keuze uit literatuurgegevens, dan blijkt, dat het verband tussen en bijnierschorsfunctie en de renale osmoregulering uiterst gecompliceerd is. Bij verminderde bijnierschorsfunctie, zowel de primaire als die ten gevolge van hypofysevoor-kwabinsufficiëntie, kan een stoornis in de wateruitscheiding optreden. Deze lijkt verwant aan de omkering van het dag- en nachtritme van water, die bij deze ziekte gevonden wordt. Zij berust waarschijnlijk op een onvoldoende glycocorticoïde functie van de bijnierschors. Er zijn experimentele argumenten om bij een verminderde bijnierschorsfunctie een verhoogde spiegel van circulerend vasopressine aan te nemen, enerzijds door vergrote productie en afscheiding, anderzijds door vertraagde afbraak van vasopressine. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor een rechtstreekse invloed van bijnierschorshormonen, waar-

schijnlijk via hun glycocorticoïde functie, op de doorlaatbaarheid van de tubuluswand voor water. Deze invloed zou tegengesteld zijn aan en onafhankelijk van die van vasopressine. Het verband tussen de bijmierschorsfunctie en het concentrerend vermogen van de nieren is nog onvoldoende onderzocht. De polyurie van het hypermineralocorticoidisme hangt wel zeker samen met de hypokaliëmie die hierbij optreedt.

15. *De betekenis van de lichaamscirculatie voor de renale osmoregulering*

ALS LAATSTE vraagstuk rond de renale osmoregulering verdient de aandacht de invloed van de circulatoire verhoudingen in het lichaam op de uitscheiding van water via de nieren. Het verband tussen de circulatie en de tubulusfunctie is sedert 1935 uitvoerig onderzocht in de school van BORST. Men vindt de resultaten van dit werk samengevat in enkele grotere artikelen uit 1948 en 1954, beiden van de hand van BORST, en in een publicatie uit 1960 (BORST c.s. 1960). Het blijkt, dat de tubulusfunctie met betrekking tot de uitscheiding van water en NaCl in belangrijke mate afhangt van de toereikendheid van de arteriele circulatie voor de eisen van de perifere stofwisseling. Bij een absoluut of relatief onvoldoende arteriele circulatie daalt de uitscheiding van water en NaCl via de nieren. Hypercirculatie daarentegen leidt tot verhoging van de uitscheiding van water en NaCl. Tot omstreeks 1950 is in de school van BORST vooral aandacht besteed aan het patroon van de natriumuitscheiding. Sedert 1951, het jaar waarin BLOMHERT c.s. (BLOMHERT 1951, BLOMHERT c.s. 1951) en STRAUSS c.s., onafhankelijk van elkaar, de zogenaamde circulatoire waterdiurese ontdekten, zijn ook de osmoregulatorische verschijnselen ten gevolge van circulatoire veranderingen bestudeerd. Volgens de hypothese van BLOMHERT zou de circulatoire waterdiurese worden veroorzaakt door daling van de vasopressineproductie in de neurohypofyse als gevolg van een te hoog arterieel circulerend volumen.

Het lijkt geen twijfel, dat de circulatoire waterdiurese sterke gelijkenis vertoont met de diurese na drinken van water of die na toediening van alcohol (cf BORST en DE VRIES 1950). Dit geldt zowel voor de tijdsrelaties als voor de vorming van hypotone urine. BLOMHERT (1951) vond zeer lage electrolytgehalten in de urine, STRAUSS c.s. (1951) vermelden soortelijke gewichten van de urine van 1002 tot 1003 en berekenden osmolariteiten tussen 199 en 270 mosmol/l. De circulatoire waterdiurese werd zelfs gezien na infusie van licht hypertone oplossingen (BLOMHERT c.s. 1951). Zij berust dus niet op veranderingen van de osmolaliteit van het plasma. Zij wordt bovendien ook gezien bij paroxysmale tachycardie (BLOMHERT 1951, BORST 1954, BORST c.s. 1960), bij de overgang van de staande in de liggende houding, vooral bij vasolabele proefpersonen als reconvalescenten en een lijder aan de ziekte van BRADBURY-EGGLESTON (TEN HOLT c.s. 1952, BORST 1954, BORST c.s. 1960). Men ziet haar zelfs bij behandelde lijders aan de ziekte van Addi-

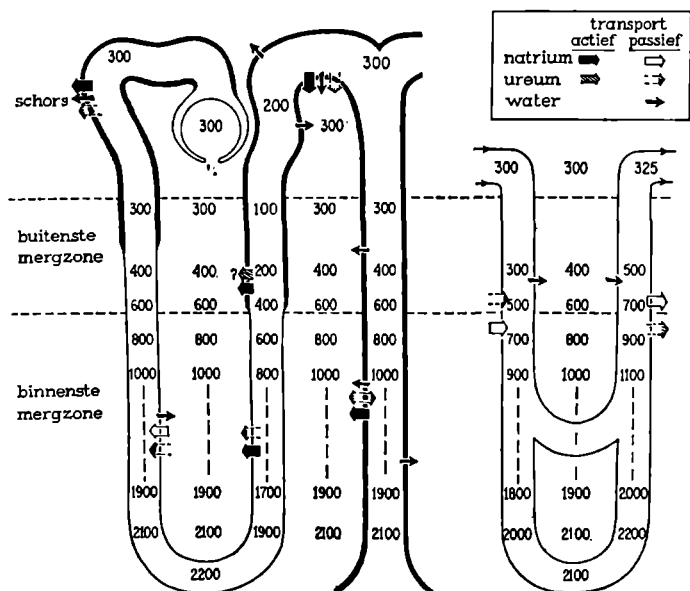
son (BORST 1954, BORST c.s. 1960), zodat het zeer onwaarschijnlijk is, dat zij door veranderingen in de uitscheiding van bijnierschors-hormonen wordt veroorzaakt. Bovendien berust de circulatoire waterdiurese niet op veranderingen in de glomerulusfiltratie of in de uitscheiding van opgeloste bestanddelen via de urine.

Als tegenhanger van de waterdiurese door verhoging van het circulerende volumen mag men antidiurese verwachten in toestanden met relatief onvoldoende arteriele circulatie. Bij experimenten, waarin acute verlaging van het arteriele volumen wordt teweeggebracht, is echter de rol van de zogenaamde emotionele antidiurese moeilijk te schatten. Dit geldt vooral voor experimenten met aderlating (BRUN c.s. 1945c), of met afsnoering van de benen (KLEEMANN c.s. 1955), waarschijnlijk in mindere mate voor experimenten, waarin orthostatische hypotensie wordt opgewekt (BRUN c.s. 1945a, b, c, d, TEN HOLT c.s. 1952, BORST 1954, PIERCE en NEWMAN 1954, BORST c.s. 1960). Het feit, dat de orthostatische antidiurese te remmen zou zijn door toediening van alcohol (PEARCE en NEWMAN 1954) suggereert, dat zij ten dele veroorzaakt kan worden door verhoogde productie van vasopressine. Zeker wanneer men de zogenaamde 'dode ruimte' effecten in aanmerking neemt blijkt de antidiurese bij circulatoire insufficiëntie onafhankelijk van de glomerulusfiltratie. Meer dan uit kortdurende verlaging van het circulerende arteriele volumen blijkt het bestaan van de circulatoire antidiurese in toestanden van chronische circulatoire insufficiëntie. De hoge soortelijke gewichten in de urine van patienten met onvoldoende circulatie zijn de clinicus bekend. Bij circulatoire insufficiëntie door verschillende oorzaken is het water-uitscheidend vermogen van de nieren beperkt (BORST 1948, LAMDIN c.s. 1956). Een alcohol-diurese blijkt bij circulatoire insufficiëntie als regel niet op te wekken (LAMDIN c.s. 1956). Evenals bij de interpretatie van de verminderde wateruitscheiding bij bijnierschorsinsufficiëntie veronderstellen LAMDIN c.s. op grond hiervan, dat de beperking van het water-uitscheidend vermogen bij circulatoire insufficiëntie niet zou berusten op een verhoogde vasopressinespiegel. Het in paragraaf 14 genoemde bezwaar tegen een dergelijke interpretatie geldt ook hier: alcohol blokkeert alleen het ontstaan van een verhoogde vasopressinespiegel, het veroorzaakt echter geen waterdiurese bij een eenmaal bestaande verhoogde spiegel ervan. Een belangrijk argument voor het bestaan van een neiging tot retentie van water in toestanden van circulatoire insufficiëntie is tenslotte de hypotonie, die in het plasma kan ontstaan en zich onder meer uit als hyponatriemie. Deze hyponatriemie is opgemerkt door MCCANCE (1936) bij daling van het vasculaire volumen door experimentele natriumdepletie en nadien aan de hand van veel voorbeelden aangetoond door BORST (BORST 1948, 1959, BORST c.s. 1960). Het lijkt alsof bij ernstige circulatoire insufficiëntie de regulering van het circulerende volumen prevaleert boven die van de osmolaliteit van de lichaamsvloeistoffen.

Uit de tot dusverre genoemde onderzoeken blijkt duidelijk, dat de renale osmoregulering mede onder invloed staat van de circulatoire verhoudingen. De vraag is echter, of de opvatting juist is, dat de osmoregulatorische verschijnselen in dit ver-

band uitsluitend tot stand zouden komen door veranderingen van de vasopressine-productie. De moderne inzichten in de mechanismen van de renale osmoregulering maken de vraag actueel, in hoeverre zij geheel of gedeeltelijk door intrarenale processen veroorzaakt kunnen worden. De kans, dat de arteriele circulatie een invloed uitoefent op het tubulaire tegenstroomsysteem, waardoor de daling van de osmolaliteit van de urine bij hyper- en de stijging bij hypocirculatie te verklaren zou zijn, is niet groot. Er is al opgemerkt, dat de circulatoire diurese niet wordt veroorzaakt door veranderingen van de glomerulusfiltratie of van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen in de urine. Daarnaast kan men zich moeilijk voorstellen, dat het actieve mechanisme, verantwoordelijk voor het zogenaamd 'Einzeleffekt', minder goed zou functioneren bij hyper- en beter bij hypocirculatie. Het lijkt echter niet onmogelijk, dat de arteriele circulatie de hemodynamische verhoudingen in het niermerg en daarmee de functie van het vasculaire tegenstroomsysteem zou kunnen beïnvloeden. Deze mogelijkheid is experimenteel zeer moeilijk te benaderen. In paragraaf 10 van dit hoofdstuk is al ter sprake gekomen, dat het meten van de renale bloeddoorstroming geen geschikte methode is om de stroomsnelheid in de vasa recta van het niermerg te bestuderen. Sommigen (o.a. LEVINSKY c.s. 1959c) menen, dat de diurese door verhoging van de stroomsnelheid in de vasa recta niet zou kunnen leiden tot hypotonie van de eindurine en dat daarom de vorming van hypotone urine altijd zou wijzen op een gedaalde vasopressinespiegel. Hoewel de osmolaliteit in het niermerg door verhoging van de stroomsnelheid in de vasa recta niet lager dan isotoon zal worden, is het theoretisch gezien toch de vraag of deze opvatting wel juist is. Men kan zich namelijk goed voorstellen dat, bij een intact 'Einzeleffekt', een groot volumen hypotone urine in de verzamelbuizen niet geheel in osmotisch evenwicht kan komen met een isotoon niermerg. Vooralsnog lijkt de enig mogelijke benadering van het vraagstuk het bestuderen van de osmolaliteit van de eindurine tijdens experimentele verhoging van de stroomsnelheid in de vasa recta. Helaas geeft het meest uitvoerige onderzoek op dit gebied, dat van THURAU c.s. (THURAU 1960, THURAU c.s. 1960), geen informatie over de osmolaliteit van de eindurine bij de stijging van het urinevolume door geïsoleerde verhoging van de perfusiedruk in de arteria renalis. Wel zijn de urinevolumina, die hierbij optreden, vergelijkbaar met die tijdens waterdiurese. Bovendien merkt THURAU (1960) op, dat het effect van de verhoogde perfusiedruk '*sich in Richtung einer Wasserdiurese auswirkt*'. In oudere experimenten, bij voorbeeld die van SELKURT (1951), krijgt men daarentegen niet de indruk, dat de wateruitscheiding belangrijk grotere schommelingen toont, dan de uitscheiding van natriumchloride. WESSON c.s. hebben in 1950 bij honden aangetoond, dat na infusie van grote hoeveelheden isotone vloeistof hypotone urine (osmotische U/P verhouding tot 0.85) kan optreden ondanks toediening van vasopressine in ongeveer fysiologische doses. LEVINSKY c.s. (1959c) zagen tijdens toediening van grote doses vasopressine gedurende lange tijd aan honden, na aanvankelijke stijging van de osmolaliteit van de urine, een toeneming van de uitscheiding van water en natrium onder gelijktijdige

daling van de osmolaliteit van de urine van waarden tussen 1600 en 1900 tot waarden tussen 400 en 800 mosmol/kg water. Slechts éénmaal werd echter een hypotone urine gevonden, namelijk bij een hond, die een zoutloos dieet gebruikte. Deze daling van de osmolaliteit van de urine berustte niet op stijging van de glomerulusfiltratie of daling van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen. Zij moet ongetwijfeld worden beschouwd als een zogenaamd 'escape phenomenon' (BORST c.s. 1960) en berust als zodanig op een circulatoire diurese. Hierbij ontstond dus wel een daling



Figuur 6. Schematische voorstelling van de concentratieverhoudingen in het niermerg. Deze figuur is, met toestemming van de Am. J. Physiol., ontleend aan een publicatie van GOTTSCHALK en MYLLE (1959).

van de osmolaliteit van de urine ondanks het bestaan van een hoge vasopressinespiegel, echter slechts zelden tot een hypotone waarde.

Men krijgt uit de vermelde gegevens de indruk, dat de zogenaamde circulatoire waterdiurese althans ten dele door intrarenale mechanismen te verklaren zou kunnen zijn. De beschikbare gegevens laten geen conclusie toe over de verhouding tussen de betekenis van de neurohypofysefunctie en die van eventuele intrarenale mechanismen. Uitvoeriger onderzoek, in het bijzonder over het beloop van de osmolaliteit van de urine bij wisselende druk in de arteria renalis, gecorreleerd aan onderzoek van de osmolaliteit van het niermerg en de stroomsnelheid in de vasa recta hierbij, zal in de toekomst mogelijk meer licht brengen in dit vraagstuk.

16. Samenvatting

AAN HET einde van dit hoofdstuk lijkt het nuttig om te trachten een samenvatting te geven van de besproken opvattingen en hypothesen over het mechanisme van de renale osmoregulering. Ter illustratie moge hierbij dienen figuur 6, ontleend aan het werk van GOTTSCHALK en MYLLE.

Vooral uit het micropunctie-onderzoek van het tubulusapparaat is gebleken, dat de vorming van hypertone urine moet geschieden in het verzamelsysteem. Men neemt aan, dat hypertonie van de urine ontstaat door onttrekking van water aan de tubulusurine in dit gebied, in het kader van osmotische equilibrering met een hypertoon niermerg. Het bestaan van hypertonie in het niermerg is door oudere en recente onderzoeken genoegzaam aangetoond. Met name is gebleken, dat de osmolaliteit van het niermerg geleidelijk stijgt van de schors-mergsgrens naar de nierpapil.

De primaire oorzaak van de niermerghypertonie is een transport van opgeloste bestanddelen uit de tubulusurine naar het omgevende niermergweefsel. Dit transport is ten dele actief, ten dele passief. Er zijn goede argumenten om een actief transport van natrium, mogelijk ook van ureum, aan te nemen in het gebied van de binnenste strook van de buitenste niermergzone. Men acht hiervoor wel aansprakelijk de in dit gebied gelegen pars recta van het distale convoluut. Daarnaast heeft een transport van natrium en ureum plaats uit de verzamelbuizen naar het interstitium van de nierpapil. De onttrekking van natrium geschiedt hier ten dele onder uitwisseling met andere ionen als kalium, waterstof en ammonium. Deze uitwisseling gaat gepaard met stofwisselingsprocessen, waarvan men wel veronderstelt, dat zij de osmolaliteit van het interstitium zouden verhogen. De onttrekking van ureum aan de inhoud van de verzamelbuizen geschiedt vermoedelijk door passieve diffusie.

De geleidelijke stijging van de osmolaliteit van het niermerg in de richting van de nierpapil en de aanwezigheid van lisvormige structuren als de lissen van Henle en de vasa recta hebben associaties opgewekt met de zogenaamde tegenstroom-systemen uit de fysische chemie. Men interpreteert dan de lissen van Henle als een zogenaamd tegenstroom-multiplicatiesysteem en de vasa recta als een tegenstroom-uitwisselingssysteem. Een tegenstroom-multiplicatiesysteem veronderstelt een primaire concentratiegradient tussen de twee benen van een lis ('*Einzeleffekt*'). Een dergelijke gradient zou in de lis van Henle kunnen ontstaan door een actief transport van natrium-ionen, tezamen met chloride-ionen, uit het opstijgende been naar het interstitium, gevolgd door passieve diffusie van water uit, resp. van natrium in het afdalende been. Ook een transport van ureum zou een rol kunnen spelen. In tegenstelling tot de gang van zaken, die in figuur 6 getekend is, lijkt het mogelijk, dat dit actieve transport beperkt is tot het gedeelte van de lis van Henle, waar de pars recta van het distale convoluut ligt tegenover het dunne segment. Hiervoor pleiten experimentele bevindingen en ook de histologische structuur van

de onderdelen van de lis van Henle. Het geringe concentratieverschil, veroorzaakt door het zogenaamde '*Einzeleffekt*', zou dus door de lisvorm van de lis van Henle in de richting van het buigpunt gemultipliceerd worden. De tegenstroom-uitwisselingsfunctie van de vasa recta zou leiden tot een vermindering van de efficiëntie van de bloedstroom door het niermerg en daardoor tot een relatief geringe afvoer van de ontstane hypertonie.

Hoewel deze mechanismen geen volledig sluitende hypothese opleveren, lijkt het toch aantrekkelijk het ontstaan van de gevonden osmotische stratificatie in het niermerg langs de aangegeven wegen te verklaren. Het lijkt ook mogelijk om vanuit deze theorie de osmoregulatorische verschijnselen tijdens de zogenaamde osmotische diurese te herleiden tot gevolg van veranderingen in de hoeveelheid en de samenstelling van de tubulusurine in de lissen van Henle. Moeilijker te verklaren is de relatief lage osmolaliteit van het niermerg, die wordt gevonden tijdens waterdiurese. Bij de interpretatie hiervan neemt men wel zijn toevlucht tot het aannemen van een invloed van de vasopressinespiegel bij de vorming van de niermerghypertonie.

Er zijn argumenten om het aangrijpingspunt van het vasopressine te localiseren in de verzamelbuis en in het distale convoluut. Men neemt, vooral naar analogie van proeven met biologische membranen, aan, dat de werking van vasopressine berust op een verhoging van de doorlaatbaarheid van de tubuluswand voor water. Deze hangt mogelijk samen met afbraak van polysaccharide-complexen van het type van het hyaluronzuur, als gevolg van door vasopressine gestimuleerde vorming van hyaluronidase. Door bevordering van de osmotische equilibrering tussen de inhoud van het tubulussysteem en het omgevende nierweefsel zou vasopressine in het distale convoluut de, aanvankelijk hypotone, urine isotoon maken en daardoor vooral het volumen van de urine, die de verzamelbuizen binnenstroomt, verkleinen. In de verzamelbuizen zelf zou het de diffusie van water uit het tubulussysteem naar het hypertone niermerg bevorderen.

Daarnaast wordt veelal verondersteld, dat vasopressine ook nog een rol speelt bij de vorming van de niermerghypertonie zelf. Het zou bij voorbeeld de diffusie van water uit het afdalende been van de lis van Henle kunnen bevorderen en zodoende het primaire concentratieverschil tussen de beide benen kunnen vergroten. Ook zijn er argumenten om aan te nemen, dat vasopressine het actieve transport van natrium zou kunnen doen toenemen. Voorts is de mogelijkheid geopperd, dat vasopressine door vermindering van de stroomsnelheid in de vasa recta de efficiëntie van het tegenstroom-uitwisselingssysteem zou verhogen en daardoor de niermerghypertonie beter zou conserveren.

Bijnierschors hormonen hebben een invloed op de renale osmoregulering. Deze invloed blijkt wellicht het beste uit de omkering van het dag- en nachtritme van water, die gevonden wordt bij insufficiëntie van de bijnierschors en van de hypofyse-voorkwab. Ter verklaring van het verband tussen bijnierschorsfunctie en renale osmoregulering zijn verschillende mogelijkheden geopperd. Er zijn argumenten om een veelzijdig verband aan te nemen tussen de functie van de bijnierschors en

de spiegel van het circulerende vasopressine. Enerzijds lijken bijnierschorschormonen de afgifte van vasopressine uit de neurohypofyse te verminderen, anderzijds zouden zij de afbraak van circulerend vasopressine bevorderen. Tenslotte zou circulerend vasopressine de afscheiding van bijnierschorschormonen bevorderen. Daarnaast zijn er geringe aanwijzingen voor de opvatting, dat een voldoende bijnierschorsfunctie nodig is voor een optimaal concentrerend vermogen van de nieren. Een aantal onderzoeken suggereert tenslotte een rechtstreeks effect van bijnierschorschormonen op de doorlaatbaarheid van de tubuluswand voor water, onafhankelijk van en tegengesteld aan de invloed van vasopressine.

Er is een belangrijke invloed van de circulatoire verhoudingen in het lichaam op de renale osmoregulering. Deze komt waarschijnlijk ten dele tot stand via een invloed op de functie van de neurohypofyse. Er zijn sterke argumenten om aan te nemen, dat de toereikendheid van de arteriele circulatie voor de eisen van de perifere stofwisseling de vasopressine-productie door de neurohypofyse mede bepaalt. Experimenten met geïsoleerde perfusie van de arteria renalis wijzen er daarnaast echter op, dat een invloed van de arteriele circulatie op de hemodynamische verhoudingen in het niermerg mede verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de osmoregulatorische fenomenen in verband met veranderingen in de circulatoire verhoudingen in het lichaam.

HOOFDSTUK II

VERANTWOORDING EN BESCHRIJVING VAN DE GEBRUIKTE METHODEN

1. *Inleiding*

HET SPECIELE gedeelte van dit proefschrift is gewijd aan een studie van het concentrerend en water-uitscheidend vermogen van de nieren bij hyperthyreoidie. Ter inleiding vindt men in dit hoofdstuk een beschrijving van de gebruikte methoden en van de overwegingen bij de keuze ervan. Bovendien worden bevindingen bij normale proefpersonen vermeld.

2. *De concentratieproef*

HET VERMOGEN van de nieren om hypertone urine te vormen werd bestudeerd met behulp van een modificatie van de zogenaamde concentratieproef. Deze methode is in 1918 ingevoerd door VOLHARD. Een eerste quantitative benadering van de resultaten ermee werd in 1922 gegeven door ADDIS en SHEVKY. In verschillende vormen wordt de concentratieproef sedertdien veel gebruikt bij het klinisch nierfunctie-onderzoek. Alle modificaties van de methode hebben gemeen, dat na een periode van vochtbeperking de osmolaliteit van de urine wordt bepaald of benaderd. De duur van de vochtbeperking wordt verschillend opgegeven. VOLHARD liet 12 tot 48 uur dorsten en eiste een hoogste soortelijk gewicht van ongeveer 1030. ADDIS en SHEVKY gebruikten een dorstperiode van 24 uur. Bij 75 normale proefpersonen vonden zij het hoogste soortelijk gewicht van de urine gemiddeld 1032 (standaardafwijking 0.00281, spreidingsbreedte 1026 tot 1039). Vergelijkbare resultaten zijn in de loop der jaren door verschillende onderzoekers beschreven (o.a. LASHMET en NEWBURGH 1932, BOTS 1942, STOREY 1951, ISAACSON 1960). De laagste eis aan de stijging van het soortelijk gewicht tijdens vochtonthouding bij normale proefpersonen stelt FISHBERG (1954, pag. 98): 1022. De hoogste soortelijke gewichten, die bij de mens gevonden zijn, liggen rond 1040 (ADOLPH 1947, pag. 101 tot 103). Verschiedene onderzoekers hebben, in plaats van het soortelijk gewicht van de urine, de osmolaliteit bepaald. DE WARDENER (1956) vond bij 17 normale proefpersonen na 48 uur dorsten osmolariteiten van 900 tot 1300 mosmol/l. Bij 8 reconvalescenten bedroeg de hoogste osmolariteit na 36 uur dorsten 800 tot 1100 mosmol/l. Tevoren waren in kleinere groepen (MCCANCE c.s. 1944, MCCANCE 1945, RAPOPORT c.s. 1949, WEST c.s. 1955, FRANK c.s. 1957) hoogste osmolaliteiten in de urine gevonden tussen 1000 en 1400 mosmol/kg water. ISAACSON vond in 1960 bij 63 normale proefpersonen na 18 uur dorsten een gemiddelde osmolariteit van de urine van 1027 mosmol/l met een standaardafwijking van 110 mosmol/l en een spreidingsbreedte van 600 tot 1302

mosmol/l. Een mogelijk betere graadmeter voor het concentrerend vermogen van de nieren is de hoogste osmotische U/P verhouding. Hiervoor berekenden BOYARSKI en SMITH (1957) uit de literatuur, gebruik makend van de door hen gevonden gemiddelde osmolaliteit van plasma, waarden tussen 3.3 en 5.0. Op gelijktijdige metingen van de osmolaliteit van plasma en urine berusten waarden van EPSTEIN c.s. (1957a) gemiddeld 3.99, spreidingsbreedte 3.37 tot 4.48 en van RAISZ en SCHEER (1959). 3.63 tot 4.65

Een onderzoek naar de samenstelling van bloed en plasma tijdens dorsten is verricht door BLACK c.s. (1944). Twee normale proefpersonen gebruikten gedurende 3 resp. 4 dagen een droog dieet van bekende samenstelling. Het bleek, dat het hemoglobinegehalte en de hematocriet nauwelijks veranderden. De stijging van het totaal eiwitgehalte van het plasma was eveneens zeer gering 0.2 à 0.3 gr/l. Hieruit werd geconcludeerd, dat tijdens dorsten het bloedvolumen niet of nauwelijks daalt. Het gewichtsverlies bedroeg voor beide proefpersonen 3.8 kg. De natrium- en chloridegehalten van het plasma stegen geleidelijk tot 10 pct boven de uitgangswaarden. Er trad een lichte stijging op van het ureumgehalte van het plasma en een lichte daling van het kaliumgehalte. De natrium- en chloridebalans bleek licht positief, de kaliumbalans licht negatief. De hypernatriemie werd verklaard door lichte natriumretentie, tegelijk met daling van het extracellulaire volumen.

Onder verwijzing naar vroegere experimenten van dezelfde groep (MCCANCE 1936) wijzen BLACK c.s. op het verschil in het patroon tijdens waterverlies en dat tijdens zoutdepletie. In het laatste geval trad een duidelijke stijging van het hemoglobinegehalte en de hematocriet op, in plaats van hypernatriemie werd bovendien hyponatriemie gezien. In moderne terminologie zou men kunnen zeggen, dat in beide gevallen de osmolaliteit van de lichaamsvloeistoffen wordt opgeofferd aan de regulering van het circulerend volumen. Tijdens dehydratie wordt natriumchloride geretineerd ter handhaving van het circulerende volumen, ondanks de daardoor optredende hypertonie van de extracellulaire vloeistof. Tijdens zoutdepletie wordt water geretineerd, ondanks de daaruit voortvloeiende hypotonie van de extracellulaire vloeistof.

BLACK c.s. (1944) wijzen erop, dat het onderscheid tussen water- en zoutdepletie in de literatuur niet steeds scherp gemaakt wordt. Een begripsverwarring hieromtrent blijkt ook in de recente literatuur. Als voorbeeld mogen de volgende zinsneden dienen, ontleend aan het boek van ATLAS en GABERMAN (1958, pag. 37): *'Two types of dehydration have been described: pure water depletion and salt depletion. Marriot has termed these primary and secondary dehydration. Except for unusual circumstances of water deprivation, dehydration is due to salt depletion or occasionally a combination of salt and water depletion.'*

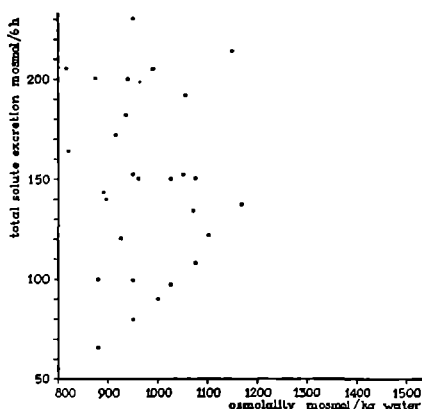
Bij het ontwerpen van een gestandaardiseerde concentratieproef verdienen twee problemen overweging, namelijk de lengte van de dorstperiode en de standaardisering van het dieet.

MILES c.s. hebben in 1954 aangetoond, dat tenminste 24 uur dorsten nodig is om een goede indruk te krijgen over het concentrerend vermogen van de nieren. Voordien is de spreiding van de hoogste osmolaliteit bij normale proefpersonen te groot. EPSTEIN c.s. (1957b) zagen een belangrijke invloed op de bereikte osmolaliteit van het vochtgebruik in de dagen vóór de dorstproef. Na vochtbeperking ge-

durende 3 dagen vonden zij een osmotische U/P verhouding van gemiddeld 3.95 tijdens de eigenlijke concentratieproef. Na vrije vochtopneming gedurende 3 inleidende dagen steeg de osmotische U/P verhouding slechts tot gemiddeld 3.20, na voorafgaande hydrering werd een waarde van 2.61 bereikt. In dit onderzoek was de duur van de dorstperiode echter slechts 12 uur. De gegevens van de twee genoemde auteurs tezamen wettigen de indruk, dat een periode van 36 uur voldoende moet zijn. BOTS (1942) heeft gewezen op de invloed van het dag- en nachtritme van water en electrolyten op de concentratie van de urine. In verband hiermee werd in deze studie de concentratieproef steeds verricht op dezelfde uren van de dag, namelijk van 21.00 uur tot 9.00 uur, 36 uur later. Het verband tussen de bereikte osmolaliteit en het uur van de dag bleek inderdaad aanwezig: de laatste portie van de concentratieproef had gemiddeld een iets lagere osmolaliteit dan de voorlaatste (figuur 9, tabel 1A).

De vraag naar de standaardisering van het dieet raakt het probleem van de osmotische diurese. In paragraaf 11 van hoofdstuk I is reeds besproken, dat verhoging van het aanbod van uit te scheiden stoffen aan de nieren kan leiden tot vergroting van de diurese, tegelijk met daling van de osmolaliteit van de urine. Vrijwel alle onderzoekers van dit verschijnsel zijn van mening, dat bij urinevolumina, lager dan 1 à 2 ml/min, de osmolaliteit van de urine tijdens dehydratie afhangt van een hoogst mogelijke waarde, die wel wordt betiteld als het 'osmotische plafond' van de nieren. De vraag rijst in hoeverre de variatie in normale diëten zódanig kan zijn, dat soms de situatie van beginnende osmotische diurese kan ontstaan. De kans hierop lijkt a priori niet groot. Het zal steeds mogelijk zijn om de ongeveer 1000 mosmol, die een vrij dieet per dag levert (60 gram eiwit en 15 gram NaCl geven tezamen 800 mosmol), uit te scheiden in een urinevolume, lager dan 2 ml/min. Deze veronderstelling wordt door gegevens uit de literatuur bevestigd. MCCANCE (1945) onderzocht de invloed van eenmalige giften NaCl en ureum op de osmolariteit van de urine van matig gedehydrateerde proefpersonen. Toediening van ureum leidde pas tot verlaging van de osmolariteit bij een dosis van 50 gram per os. In plaats van 1200 mosmol/l werd dan een hoogste osmolariteit van 1050 mosmol/l gevonden. Het urinevolume bleek dan gestegen van 0.36 tot 1.72 ml/min. Na toediening van 25 gram ureum werd nog een osmolariteit van 1200 mosmol/l gevonden, bij een urinevolume van 0.83 ml/min. Ook het geven van één dosis NaCl leidde tot een verlaging van de bereikte osmolariteit, echter pas in een dosis van 15 gram. Het urinevolume bedroeg dan 1.32 ml/min. Belangrijk in hun onderzoek is wellicht ook, dat een zoutloos dieet gedurende enkele dagen, voorafgaand aan de dorstproef, geen invloed had op de bereikte osmolariteit. Een enigszins onverwachte bevinding in dit verband is beschreven door EPSTEIN c.s. (1957b). Evenals MCCANCE vonden zij geen invloed van één gift ureum van 30 gram op de osmolaliteit van de urine na dehydratie. Een verhoging van het eiwitgehalte van het dieet van 90 tot 150 gram per dag gedurende drie dagen, voorafgaand aan de dorstproef, had echter wel effect op de bereikte osmolaliteit. In plaats van een verlaging

vonden zij echter een verhoging van gemiddeld 800 tot gemiddeld 900 mosmol/kg water. Deze werd ook gevonden na toediening van ureum in een equivalente hoeveelheid, weer gedurende drie inleidende dagen. Het effect bleek niet te bereiken door toediening van een osmotisch equivalente hoeveelheid NaCl. Het lijkt waarschijnlijk, dat dit effect op enigerlei wijze samenhangt met de min of meer specifieke betekenis van ureum voor het concentratiemechanisme (zie hoofdstuk I). De besproken gegevens wijzen erop, dat er weinig reden is om concentratieproeven



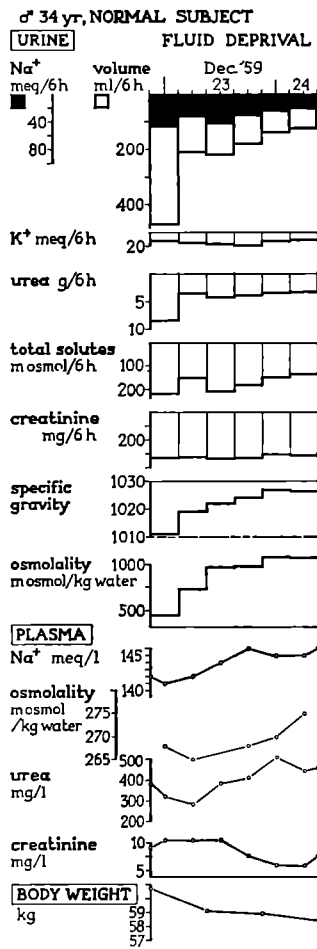
Figuur 7. Verband tussen de uitscheiding van opgeloste bestanddelen in de urine en de osmolaliteit van urine in de laatste twee porties van concentratieproeven bij normale proefpersonen.

te verrichten bij een gestandaardiseerd dieet. Daarom werd in dit onderzoek volstaan met eenvoudige vochtbeperking tijdens een vrij dieet. Achteraf is gebleken, dat de osmolaliteit van de urine, bereikt in de twee laatste porties van de concentratieproeven, niet beïnvloed werd door de hoogte van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen (figuur 7).

De concentratieproeven werden uitgevoerd volgens het onderstaande voorschrift:

Na 21.00 uur worden gedurende 36 uur vrij vocht, fruit en vloeibaar voedsel als pap, jus e.d. uit het dieet weggelaten. De patient blijft als regel in bed. De urine wordt verzameld in zes porties van ieder zes uur, verkregen door spontane mictie. De urine wordt op een koele plaats bewaard. Aan het begin en het einde van het onderzoek en twee tot zes maal gedurende het onderzoek wordt een bloedmonster afgenomen met voorzorgen tegen veneuze stuwung. De patient wordt vier maal, om de 12 uur, gewogen. Van de urine worden bepaald de hoeveelheid, het soortelijk gewicht, bij een temperatuur van de urine onder 20°C, de gehalten van natrium, kalium, ureum en creatinine en de osmolaliteit. Uit de gehalten van natrium, kalium en ureum wordt de 'berekende osmolariteit' bepaald (paragraaf 7 van dit hoofdstuk); de creatinineuitscheiding dient deels als controle op het correct verzamelen van de urine, tezamen met het creatininegehalte van het plasma geeft zij via de endogene creatinineclearance een indruk over de glomerulusfiltratie. In de bloedmonsters worden bepaald de plasmagehalten van natrium, chloride, kalium, ureum en creatinine, het hemoglobinegehalte en de hematocriet en de osmolaliteit van het plasma.

Een voorbeeld van een onderzoek volgens deze methode bij een normale proefpersoon is gegeven in figuur 8. De bevindingen bij 19 normale proefpersonen zijn verzameld in figuur 9 en in de tabellen 1A en 1B. Men ziet, dat de bereikte osmolaliteiten in de urine goed overeengekomen met die in de literatuur. Hetzelfde geldt voor het soortelijk gewicht en de 'berekende osmolariteit'. Voor het verband tussen de twee laatstgenoemde grootheden en de osmolaliteit van urine zij verwezen naar paragraaf 7 van dit hoofdstuk. Er treedt een geringe stijging op in de dehydratieparameters in het bloed. In figuur 10 is een concentratieproef geïllustreerd bij een lijder aan hypofysaire diabetes insipidus, als prototype van een geïsoleerd onvermogen tot de vorming van hypertone urine. Hierbij leidde de vochtbeperking tot zódanige klinische en biochemische afwijkingen, dat de concentratieproef binnen 36

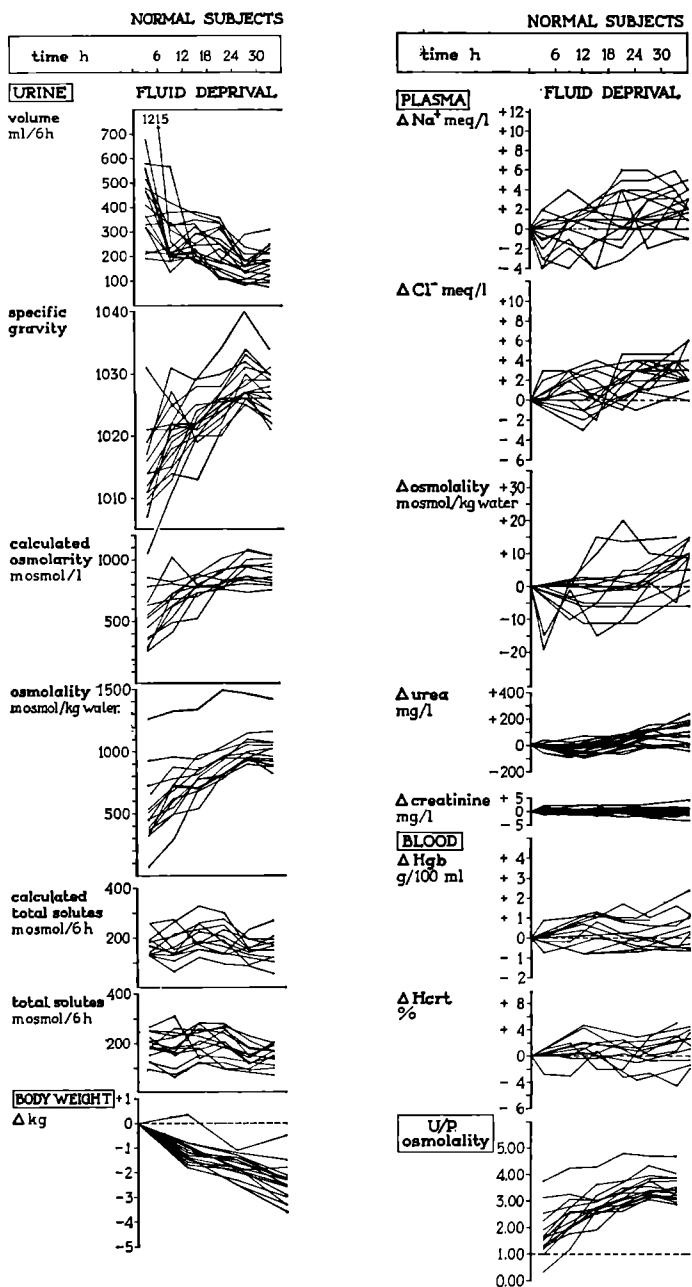


Figuur 8. Voorbeeld van een concentratieproef bij een normale proefpersoon.

TABEL 1A / Bevindingen bij concentratieproeven bij proefpersonen met normale nierfunctie (urine en lichaamsgewicht).

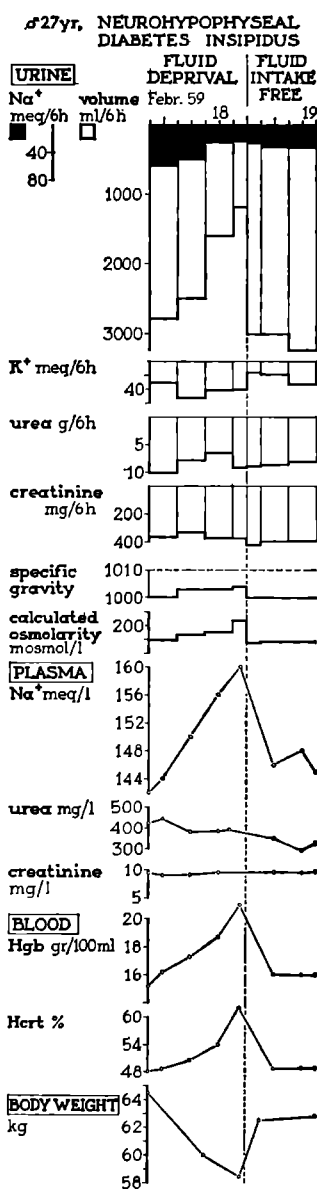
Proef- persoon no	Leeftijd geslacht	Endogene creatinine;; clearance, ml/min	Soortelyk gewicht		Berekende osmolariteit, mosmol/l		Osmolaliteit, mosmol/kg water		Uitscheiding osmolen, mosmol/6 uur		Δ lichaams- gewicht, kg
			portie V	portie VI	portie V	portie VI	portie V	portie VI	portie V	portie VI	
1.	v. 52	81	1026	1022	736	753	925	890	120	143	—2.9
2.	v. 53	91	1028	1024	838	839	880	820	100	164	—2.3
3.	m. 55	101	1028	1031	954	941	1055	1050	192	152	—2.5
4.	m. 53	114	1025	1022	811	795	—	—	—	—	—0.5
5.	v. 43	127	1032	1029	1007	1010	—	—	—	—	—
6.	m. 34	104	1027	1026	943	961	1075	1070	150	134	—2.3
7.	m. 22	144	1027	1027	842	863	—	—	—	—	—3.6
8.	m. 51	122	1026	1023	867	822	935	915	182	172	—2.2
9.	m. 23	109	1030	1026	943	896	—	—	—	—	—
10.	v. 49	74	1025	1023	864	738	950	880	80	66	—1.8
11.	m. 32	110	1034	1030	1071	1026	1150	1165	214	187	—2.3
12.	m. 50	73	1033	1030	1078	1038	1103	1075	122	108	—1.8
13.	v. 53	121	1029	1029	—	—	1000	1025	90	97	—3.0
14.	m. 23	135	1027	1021	—	—	905	815	152	205	—2.5
15.	m. 19	146	1027	1028	—	—	950	940	230	200	—3.3
16.	m. 54	91	1028	1025	—	—	895	875	140	200	—2.6
17.	v. 53	95	1031	1030	—	—	905	1025	99	150	—2.1
18.	m. 45	82	1024	1024	839	811	990	960	205	150	—2.3
19.	v. 17	89	1040	1034	—	—	1400	1415	116	170	—1.5
<hr/>											
Gemiddelde	41	106	1029	1027	907	884	1018	998	146	153	—2.34
<hr/>											
Spreidings- breedte	17	81	1024	1022	736	753	880	815	80	66	—0.5
	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot
	55	144	1040	1034	1078	1038	1460	1415	230	205	—3.6

Proefpersoon no.	Leeftyd Geslacht	ΔNa^+ plasma, meq/l	ΔCl^- plasma, meq/l	Δ Osmolaliteit plasma, mosmol/l	Δ Hgb, gr/100 ml	Δ Hcriet, pct	Osmotische U/P verhouding	
							portie v	portie vi
1.	v. 52	+3	+4	+10	—	—	3.28	3.12
2.	v. 53	+7	+6	+17	—	—	3.06	2.86
3.	m. 55	+3	+6	+ 9	—	—	3.39	3.44
4.	m. 53	+4	—	—	+0.5	+5	—	—
5.	v. 43	+6	—	—	+0.2	—1.9	—	—
6.	m. 34	+4	+3	+ 7	—	—	3.97	3.89
7.	m. 22	+1	—	—	+1.2	+1.7	—	—
8.	m. 51	+3	+4	+ 8	—	—	3.12	3.22
9.	m. 23	—1	—	—	+1.1	+1.5	—	—
10.	v. 49	0	+4	+15	—0.5	—0.6	3.52	2.96
11.	m. 32	+6	+5	+15	—	—	3.37	3.76
12.	m. 50	+1	+2	+10	—0.6	—1.3	4.35	4.05
13.	v. 53	+5	+4	+14	—0.3	+2.7	3.88	3.88
14.	m. 23	+3	+2	— 6	—	—	3.76	3.23
15.	m. 19	+1	+3	+ 5	—0.6	+4.6	3.38	3.33
16.	m. 54	+1	+2	+ 3	+0.3	+4.5	3.17	3.06
17.	v. 53	+2	+1	+10	+1.0	+1.1	3.31	3.52
18.	m. 45	—1	+2	— 1	+2.4	+4.1	3.55	3.39
19.	v. 17	+2	0	+10	+0.6	+2.7	4.70	4.69
Gemiddelde		+2.6	+3.2	+ 8.4	+0.4	+2.0	3.61	3.50
Spreidings- breedte		1	0	— 6	—0.6	—1.9	3.06	2.86
		tot	tot	tot	tot	tot	tot	tot
		+7	+6	+17	+2.4	+4.6	4.70	4.69



Figuur 9. Overzicht van de veranderingen in de samenstelling van urine en bloed en van de veranderingen in het lichaamsgewicht tijdens concentratieproeven bij normale proefpersonen.

uur moest worden beëindigd. Ook de fase van de rehydrering is in de figuur weer-gegeven. Opvallend is, dat bij deze patient, in afwijking van de bevindingen bij het onderzoek van BLACK c.s. (1944), een duidelijke stijging optrad van het hemoglo-



Figuur 10. Concentratieproef bij een lijder aan hypophysaire diabetes insipidus.

Let op de stijging van de plasmagehalten van natrium en chloride, van het hemoglobinegehalte en de hematocriet en op de daling van het lichaamsgewicht ten gevolge van waterverlies.

binegehalte en van de hematocriet, terwijl men toch een geïsoleerde waterdepletie moet aannemen.

3. *De invloed van vasopressinetannaat in olie*

IN DE LOOP van dit onderzoek is bij enkele patienten de invloed van vasopressine-tannaat in olie op de osmolaliteit van de urine nagegaan. De methode werd niet gebruikt om het concentrerend vermogen als zodanig te onderzoeken, maar om na te gaan of een bestaande stoornis van het concentrerend vermogen zou kunnen berusten op een onvoldoende vasopressinespiegel. Het resultaat werd niet vergeleken met een groep normale proefpersonen, maar met de gegevens, verkregen bij dezelfde patient tijdens dehydratie.

Het onderzoek werd uitgevoerd in de volgende proefopstelling:

De urine wordt verzameld gedurende 16 uur, van 08.00 tot 24.00 uur en wel in een portie van 08.00 tot 12.00 uur, daarna in 4 porties van 2 uur tot 20.000 uur en tenslotte in een portie van 20.00 tot 24.00 uur. De porties van 12.00 tot 24.00 uur worden genummerd van 1 tot v. Van 12.00 tot 24.00 uur worden vrij vocht, fruit en vloeibaar voedsel uit het dieet weggelaten; om 12.00 uur worden 5 eenheden vasopressine tannaat in olie (Pitressin Tannate in Oil Parke Davis & Co, vóór gebruik op lichaamstemperatuur gebracht en goed geschud) intramusculair toegediend. Van de urine worden de hoeveelheid, het soortelijk gewicht en de "berekende osmolariteit" c.q. de osmolaliteit bepaald.

De resultaten bij een klein aantal normale proefpersonen staan bijeen in tabel 2. De gegevens dienen alleen om een indruk te geven van het normale reactiepatroon. Zij suggereren een minder sterke stijging en een grotere spreiding van de hoogste osmolaliteit van de urine na toediening van vasopressinetannaat in olie in de beschreven proefopstelling, dan na 30 tot 36 uur vochtbeperking. Eenzelfde verschil wordt ook in de literatuur beschreven (c.a. MILES c.s. 1954, WEST c.s. 1955, JONES en DE WARDENER 1956). Hierbij verdient vermelding dat de genoemde onderzoekers in plaats van vochtbeperking juist een extra hoeveelheid water hebben gegeven, met de bedoeling om een zuiver effect van vasopressine te verkrijgen.

4. *De zogenaamde Carterproef*

IN 1944 vonden HARE c.s. bij honden een verschil in het reactiepatroon na toediening van hypertone zoutoplossing vóór en na hypofysectomie. Bij honden met een intacte hypofyse daalde de diurese en steeg de U/P verhouding voor chloride, na intraveneuze toediening van hypertone zoutoplossing; na hypofysectomie steeg daarentegen het urinevolumen na een infuus van hypertone zoutoplossing. HICKEY en HARE vonden in 1944 eenzelfde verschil tussen gezonde mensen en lijders aan diabetes insipidus van hypofysaire oorsprong. Zij opperden de mogelijkheid om dit verschil te gebruiken voor het onderscheiden tussen diabetes insipidus en de zogenaamde psychogene polydipsie. CARTER en ROBBINS publiceerden daarop in

TABEL 2 / Invloed van toediening van vasopressine tannaat in olie op de concentratie van de urine bij normale proefpersonen.¹

<i>Patient no</i>	<i>Leeftijd Geslacht</i>	<i>Hoogste soortelyk gewicht</i>	<i>Hoogste berekende osmolariteit mosmol/l</i>	<i>Hoogste gemeten osmolariteit, mosmol/kg water</i>
1	v 30	1028	769	—
2	m 53	1023 (1025)	801 (811)	—
3	m 22	1026 (1027)	—	—
4	v 27	1031	875	957
5	v 28	1024	753	—
6	m 23	1019 (1030)	558 (943)	—
7	m 25	1031	923	—
8	m 28	1027	833	—
9	m 59	1026	944	—
<i>Gemiddelde</i>		1026	807	
<i>Spreadings- breedte</i>		1019 tot 1031	558 tot 944	

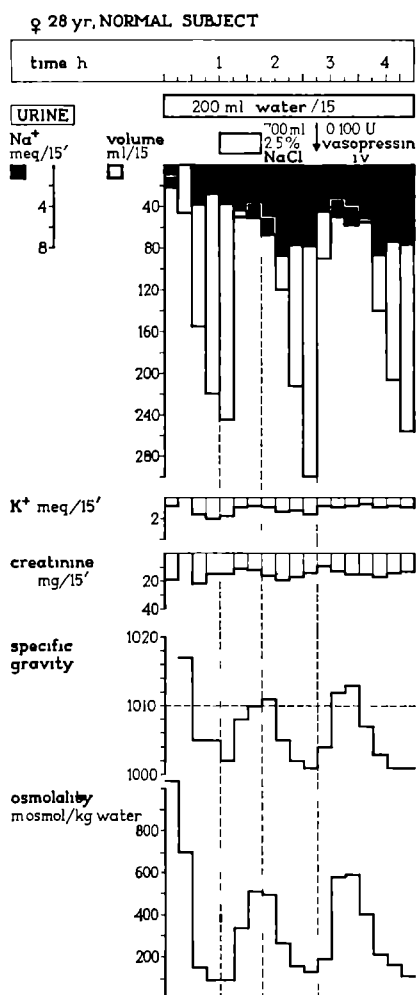
¹ De getallen tussen haakjes geven het resultaat van dehydratieproeven bij dezelfde patienten.

1947 onderzoeken over het reactiepatroon na een infuus van hypertone zoutoplossing (2.5 pct NaCl) bij 9 normale proefpersonen, 8 lijdende aan diabetes insipidus en 3 patienten, bij wie een psychogene polydipsie verondersteld werd. Na hydriering met één gift water van 20 ml per kg lichaamsgewicht werd gedurende 45 minuten 2.5 pct NaCl geïnfundeed tot een dosis van 0.25 ml/kg. Wanneer 30 minuten na beëindiging van het infuus geen daling van de urineproductie optrad, werd 0.1 eenheid vasopressine intraveneus gegeven. Bij normale proefpersonen daalde het urinevolume na toediening van hypertoon zout met 74 tot 93.5 pct; bij 6 van de 8 lijdende aan diabetes insipidus daalde het slechts met 0.2 tot 33.3 pct, bij de 2 overgebleven patienten trad zelfs stijging van het urinevolume op met resp. 18.6 en 21.2 pct, bij de lijdende aan psychogene polydipsie daalde het urinevolume met 78.5 tot 83.5 pct.

Het werkingsmechanisme van de hypertone zoutoplossing is opgehelderd door de proeven van VERNEY (1946, 1947); hierin bleek de afgifte van antidiuretisch hormoon door de neurohypofyse bij honden te worden gestimuleerd door hypertonie van de extracellulaire vloeistof in het stroomgebied van de arteria carotis interna.

Een praktisch bezwaar van de methode van CARTER EN ROBBINS is de onmogelijkheid om, enige tijd na de belasting met water, nog uit te maken of een daling van de diurese het gevolg is van de toediening van hypertone zoutoplossing c.q. vasopressine, dan wel van het aflopen van de waterdiurese zelf. Wij hebben daarom in dit onderzoek de opstelling in zó verre gewijzigd, dat hypertone zoutoplossing

en vasopressine werden toegediend tijdens continue hydrering. Een nevenvoordeel van deze methode zou kunnen zijn, dat onder deze omstandigheden de duur van de antidiurese een maat zou zijn voor de hoeveelheid circulerend vasopressine. LAUSON (1951), CHALMERS EN LEWIS (1951a) EN BURN EN GREWAL (1951) hebben gevonden, dat tijdens continue hydrering de duur van de antidiurese evenredig zou zijn met de logaritme van de vasopressinedosis en hebben quantitative schattingen van de vasopressine productie door verschillende antidiuretische prikkels gemaakt. Bij deze onderzoeken werd continue hydrering verkregen door, na een grote eerste dosis water, steeds een hoeveelheid water te geven, gelijk aan het volumen van de geproduceerde urine. Wij zelf verkregen bij enkele patienten met

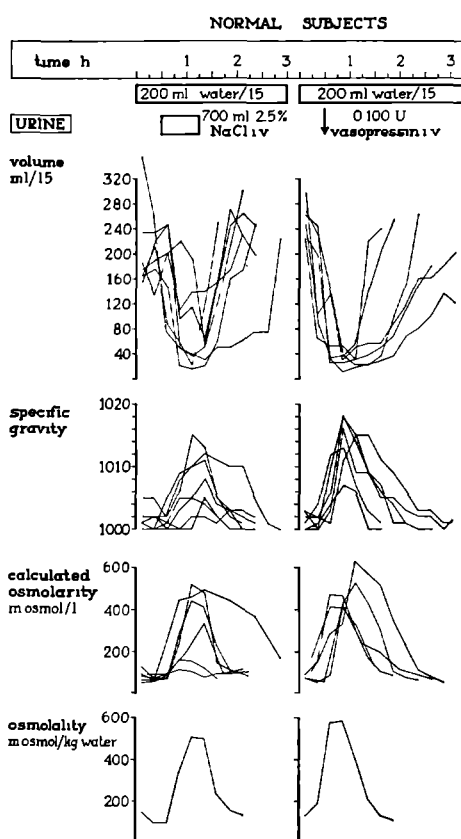


Figuur 11. Voorbeeld van een Carterproef bij een normale proefpersoon.

deze methode grote verschillen in de duur van de antidiurese, als reactie op dezelfde hoeveelheid vasopressine. Mogelijk spelen emotionele factoren hierbij een rol. Daarom hebben wij onze patienten gedurende het gehele onderzoek met een constante hoeveelheid water belast. De ervaring leert, dat men met de toediening van de hypertone zoutoplossing moet wachten, totdat een voldoende hoge uitgangsdurese bereikt is.

De zogenaamde CARTERproef werd in dit onderzoek uitgevoerd volgens het onderstaande voorschrift:

Gedurende het gehele onderzoek krijgt de patient 200 ml water per 15 minuten per os. Wanneer een constant hoog diureseniveau is ontstaan, bij voorkeur rond 200 ml per 15 minuten, wordt 700 ml 2,5 pct NaCl in de loop van 45 minuten geïnfundieerd in een zo constant mogelijk lopend druppelinfuus. Zodra de diurese, na aanvankelijke daling, weer op het uitgangsniveau is teruggekomen, dan wel wanneer 30 minuten na het einde van het infuus geen voldoende antidiurese is opgetreden, wordt vasopressine gegeven. De dosis hiervan bedraagt 0,100 een-



Figuur 12. Overzicht van de veranderingen in het volumen en de samenstelling van de urine tijdens Carterproeven bij normale proefpersonen.

TABEL 3 A / Bevindingen bij Carterproeven bij proefpersonen met een normale

Proefpersoon no	Leeftijd Geslacht	Vóór toediening van 2.5 pct NaCl				
		diurese, ml/min	soortelyk gewicht urine	berekende osmolariteit urine, mosmol/l	osmolaliteit urine, mosmol/kg water	Na ⁺ plasma, meq/l
1.	v. 28	14.7	1005	70	90	139
2.	v. 43	9.0	1002	65	—	139
		11.6	1002	60	—	140
3.	v. 43	15.6	1002	86	—	141
		12.7	1000	—	—	—
4.	v. 28	17.0	1000	56	—	—
5.	m. 22	14.0	1000	58	—	—
6.	m. 55	12.8	1000	87	—	—
<i>Gemiddelde</i>		14.8	1001	69		
<i>Spreadings- breedte</i>		9.0	1000	56		
		tot	tot	tot		
		17.0	1005	87		

TABEL 3 B / Bevindingen bij Carterproeven bij proefpersonen met een normale

Proefpersoon no	Leeftijd, Geslacht	Voor toediening van vasopressine			
		diurese, ml/min	soortelyk gewicht urine	berekende osmolariteit urine, mosmol/l	osmolaliteit urine, mosmol/kg water
1.	v. 28	20.0	1001	83	130
2.	v. 43	13.2	1002	102	—
3.	v. 43	15.4	1000	115	—
		16.3	1000	—	—
4.	v. 28	15.0	1000	174	—
5.	m. 22	6.9	1002	54	—
6.	m. 55	7.5	1003	290	—
<i>Gemiddelde</i>		13.4	1001	136	
<i>Spreadings- breedte</i>		6.9	1000	54	
		tot	tot	tot	
		20.0	1003	290	

nierfunctie (invloed van hypertone zoutoplossing).

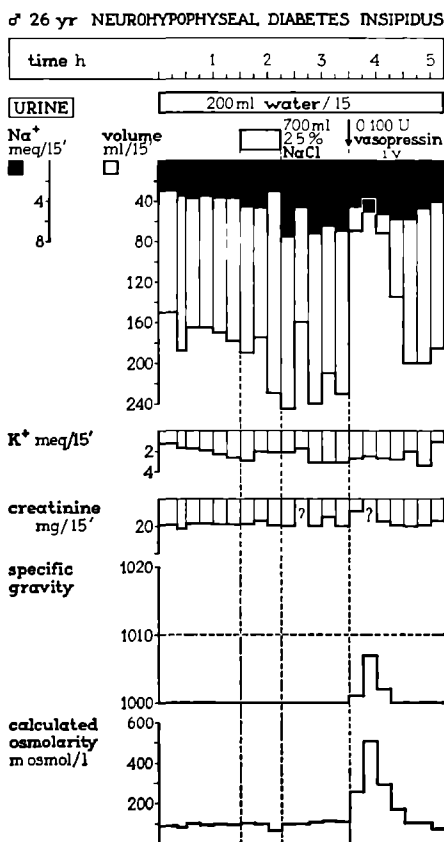
<i>Na toediening van 2,5 pct NaCl</i>					
<i>diurese ml/min</i>	<i>hoogste soortelyk gewicht urine</i>	<i>hoogste berekende osmolariteit urine, mosmol/l</i>	<i>hoogste osmolariteit urine, mosmol/kg water</i>	<i>duur van de antidiurese, min</i>	<i>Na⁺ plasma, meq/l</i>
2.5	1011	440	507	60	139
7.3	1000	112	—	60	144
1.0	1015	516	—	60	143
4.3	1008	195	—	60	139
3.7	1005	—	—	60	—
2.3	1012	493	—	153	—
1.5	1005	161	—	60	—
4.3	1010	469	—	40	—
3.4	1008	341		67	
1.0	1000	112		40	
tot	tot	tot		tot	
7.3	1015	516		135	

nierfunctie (invloed van vasopressine).

<i>Na toediening van vasopressine</i>				
<i>laagste diurese, ml/min</i>	<i>hoogste soortelyk gewicht urine</i>	<i>hoogste berekende osmolariteit urine, mosmol/l</i>	<i>hoogste osmolariteit urine, mosmol/kg water</i>	<i>duur van de antidiurese, min</i>
2.2	1013	473	390	90
0.8	1018	631	—	150
2.0	1016	577	—	105
1.7	1018	—	—	120
1.0	1007	413	—	60
1.5	1015	522	—	75
3.2	1010	575	—	60
1.8	1014	532		94
0.8	1007	413		60
tot	tot	tot		tot
3.2	1018	631		150

heid intraveneus (Pitressin Parke Davis & Co, onmiddellijk voor de injectie opgelost in 5 ml 5 pct glucose). Hierna wordt de antidiuretische reactie gevolgd totdat het uitgangsniveau van de diurese weer bereikt is. Van de urineporties worden de hoeveelheid, het soortelijk gewicht, de gehalten van natrium, kalium en creatinine, eventueel het ureumgehalte en de osmolaliteit bepaald. De creatinineuitscheiding dient als controle op het correct verzamelen van de urine. Bij de grote wisselingen van het urinevolume treden herhaaldelijk onregelmatigheden in de creatinineuitscheiding op (zie figuur 11), te verklaren door 'dode ruimte' effecten. De urineporties werden per catheter verzameld.¹

Een voorbeeld van een onderzoek volgens deze methode bij een normaal proefpersoon is gegeven in figuur 11. Een overzicht van 8 CARTERproeven bij 6 proefpersonen met normale nierfunctie wordt gegeven in figuur 12 en in de tabellen 3A



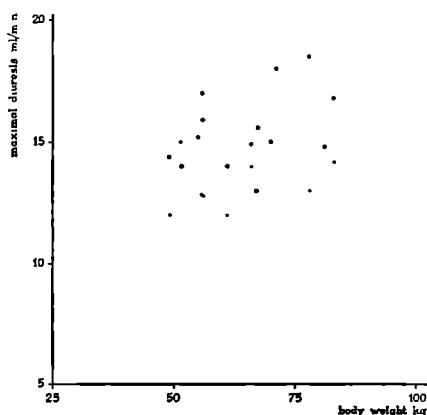
Figuur 13. Voorbeeld van een Carterproef bij een lijder aan hypophysaire diabetes insipidus. Let op het uitblijven van een antidiuretische reactie na toediening van 2.5 pct NaCl, terwijl na vasopressine wel antidiurese optreedt.

¹ De catheterisering geschiedde onder strikt aseptische omstandigheden. Iedere patient kreeg profylactisch sulfanilamide, in een dosis van 2 gram daags, tot twee dagen na de laatste catheterisering.

en 3B. Een van de proefpersonen uit de tabel (no 6) is niet in de verzamelfiguur opgenomen omdat de urine in porties van 20 minuten verzameld werd. Twee van hen (nos 2 en 5) leden aan psychogene polydipsie. Zij hadden een normaal concentrerend vermogen. De patient met nummer 2 reageerde in het eerste onderzoek niet met duidelijke antidiurese op de toediening van hypertone zoutoplossing; bij een tweede onderzoek, korte tijd later, trad duidelijke antidiurese op; de oorzaak van dit verschil in reactie is niet duidelijk. Een gedeelte van de spreiding in het effect van 2.5 pct NaCl berust mogelijk op verschillen in loopsnelheid van het druppelinfuus binnen de daarvoor gebruikte periode van 45 minuten. De resultaten zijn slechts bedoeld om een indruk van het normale reactiepatroon te geven. Het beeld van de CARTERproef bij neurohypofysaire diabetes insipidus is weergegeven in figuur 13. Bij deze ziekte wordt geen effect van hypertone zoutoplossing, wel een duidelijke invloed van vasopressine gezien.

5. De waterdiureseproef

IN ZIJN beschrijving van het 'Wasser- und Konzentrationsversuch' heeft VOLHARD in 1918 voorgesteld om niet alleen het concentrerend maar ook het verdunnend vermogen van de nieren te gebruiken als graadmeter voor de nierfunctie. Zijn argument, dat de 'Variabilität der Leistung' het kenmerk zou zijn van een goede nierfunctie, zou men nu nog kunnen onderschrijven. De opvatting, dat het verdunnend vermogen de glomerulusfunctie en het concentrerend vermogen de tubulusfunctie zou weergeven, is door de moderne inzichten (zie hoofdstuk I) achterhaald. Waarschijnlijk vooral om praktische redenen (FISHBERG 1954, pag. 100) is de ver-



Figuur 14. Verband tussen de hoogste diurese, bereikt tijdens waterdiureseproeven, en het lichaamsgewicht van de onderzochte proefpersonen.

Er is geen correlatie tussen de beide grootheden. De punten stellen waarnemingen voor zonder, de cirkels waarnemingen na voorafgaande toediening van cortison.

TABEL 4A / Waterdiureseproeven bij normale proefpersonen.

<i>Proefpersoon no</i>	<i>Leefstyl Geslacht</i>	<i>Gewicht, kg</i>	<i>Soortelyk gewicht portie 1</i>	<i>Hoogste diurese, ml/min</i>
1.	v. 28	70	1020	14.8
2.	v. 43	76	1017	9.8
3.	v. 36	83	1022	14.2
4.	v. 35	49	1016	12.0
5.	v. 43	55	1018	15.4
6.	v. 28	56	1029	12.8
7.	v. 37	67.3	1020	13.8
8.	v. 42	71.6	—	12.9
9.	m. 39	66	1016	14.0
10.	m. 38	61	1014	12.0
11.	m. 31	78	1026	13.0
12.	v. 30	51.5	—	15.0
13.	v. 39	—	—	9.4
14.	m. 22	80.7	1019	10.7
15.	v. 36	55.8	—	2.8
<i>Gemiddelde</i>				12.8
<i>Spreadings- breedte</i>				9.4 tot 15.4

TABEL 4B / Waterdiureseproeven bij de normale proefpersonen uit tabel 4A,

<i>Proefpersoon no</i>	<i>Soortelyk gewicht portie 1</i>	<i>Hoogste diurese, ml/min</i>
1.	1014	15.0
2.	1026	13.0
3.	1017	16.8
4.	—	14.4
5.	1020	15.2
6.	1030	15.9
7.	1024	15.6
8.	—	18.2
9.	1013	14.9
10.	1015	14.0
11.	1018	18.5
12.	—	14.0
13.	—	13.8
14.	1009	14.8
15.	—	17.0
<i>Gemiddelde</i>		15.5
<i>Spreadings- breedte</i>		13.0 tot 18.5

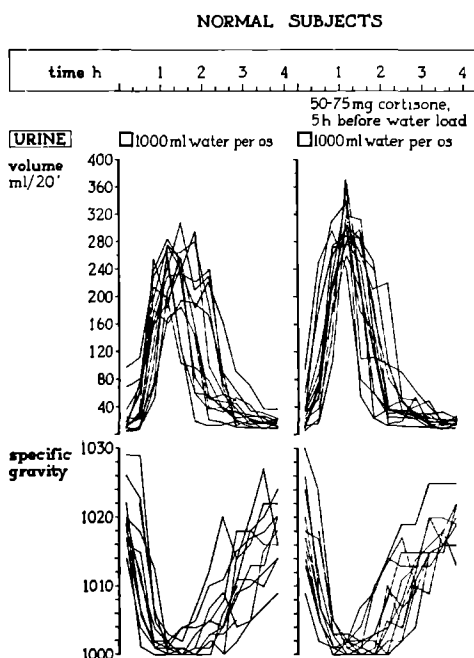
<i>Laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Portie van hoogste diurese</i>	<i>Portie van laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Totale urine productie in 4 uur, ml</i>
1000	6	4	—
1000	5	3	1137
1000	4	4	1132
1000	7	5	1317
1000	5	6	1421
1000	5	4	889
1000	4	5	1170
1002	4	5	593
1000	6	6	—
1000	5	5	1505
1002	4	4	792
1000	4	2	—
—	5	—	671
1001	3	3	975
—	3	—	1020
1000	5	4	1052
1000	3	2	593
tot	tot	tot	tot
1002	7	6	1505

na voorafgaande toediening van cortison.

<i>Laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Portie van hoogste diurese</i>	<i>Portie van laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Totale urine productie in 4 uur, ml</i>
1000	4	3	—
1000	4	4	994
1000	4	3	—
1000	4	5	1407
1000	5	5	1396
1001	4	5	1029
1002	4	5	1252
1000	4	4	893
1000	5	5	—
1001	4	3	1464
1001	4	4	1021
1000	4	4	—
—	4	—	1279
1001	3	3	1197
—	4	—	1095
1000	4	5	1184
1000	3	3	893
tot	tot	tot	tot
1002	5	5	1464

dunningsproef een minder populaire methode geworden dan de concentratieproef.

Hernieuwde belangstelling voor het wateruitscheidend vermogen van de nieren werd gewekt door het voorstel van ROBINSON c.s. (1941) om de verdunningsproef te gebruiken bij de diagnostiek van de bijnierschorsfunctie. Nadat verschillende onderzoekers (CHALMERS en LEWIS 1951b, OLEESKY en STANBURY 1951, THORN c.s. 1951, SLESSOR c.s. 1951, GARROD en BURSTON 1952) erop hadden gewezen, dat de stoornis van het wateruitscheidend vermogen te herstellen was door toediening van cortison, hebben SOFFER en GABRILOVE in 1952 een vereenvoudigde waterdiureseproef voorgesteld, waarbij de patiënten twee maal met water belast werden, één keer voor en één keer na toediening van cortison. Zij gaven 1500 ml



Figuur 15. Overzicht over de veranderingen van het volumen en het soortelijk gewicht van de urine tijdens waterdiureseproeven bij normale proefpersonen.

water in 15 tot 45 minuten en herhaalden het onderzoek na toediening van 50 mg cortison per os, twee uur voor de waterbelasting. Blijkens een recente publicatie van dezelfde groep (MOSES c.s. 1958) scheiden normale proefpersonen in 5 uur, volgend op het drinken van water, urinevolumina uit tussen 1200 en 1900 ml, minimaal 800 ml. In 1953 heeft OLEESKY weer een vereenvoudiging van deze methode beschreven. Hij gaf binnen 20 minuten 'zoveel als mogelijk van een liter' water te drinken en mat de urineproductie in porties van 15 tot 20 minuten gedurende 2½ uur. Het onderzoek werd herhaald, op een volgende dag, na toediening van corti-

son, 50 tot 75 mg per os, gegeven 4 tot 8 uur vóór de waterbelasting. Lagere doses cortison zouden het waterdiuresepatroon bij bynierschorsinsufficiëntie onvoldoende herstellen (THORN c.s. 1951) terwijl hogere doses ook bij normale proefpersonen de waterdiurese zouden vergroten (ROSENBAUM c.s. 1951). De periode van 4 tot 8 uur werd gekozen op grond van de tijdsrelaties in de daling van het aantal eosinofiele cellen na toediening van cortison bij bynierschorsinsufficiëntie (OLEESKY en STANBURY 1951).

Wij hebben de methode van OLEESKY op enkele punten gewijzigd. De hoeveelheid gedronken water werd vastgesteld op 1000 ml, te drinken in de loop van 20 minuten. De veelgebruikte dosis van 20 ml/kg lichaamsgewicht gaven wij niet. Drinken van meer dan een liter water gaf namelijk herhaaldelijk aanleiding tot braken en emotionele reacties, een belangrijke bron van storingen in de wateruitscheiding. Achteraf bleek trouwens geen verband te bestaan tussen het lichaamsgewicht en het bereikte maximum van de wateruitscheiding, althans bij lichaamsgewichten tussen 40 en 100 kg (figuur 14). Tijdens de nacht, voorafgaand aan het onderzoek, werd geen vocht onthouden. Achteraf bleek geen verband te bestaan tussen de hoogte van de bereikte diurese en het soortelijk gewicht van de urine in de eerste portie van de waterdiureseproef. In verband met de invloed van de houding op de waterdiurese (SURTSHIN en WHITE 1956), vrijwel zeker samenhangend met circulatoire factoren (zie hoofdstuk I paragraaf 15), werden de patienten tijdens het onderzoek liggend in bed gehouden. De dosis cortison bepaalden wij op 50 tot 75 mg, resp. voor lichaamsgewichten onder en boven 65 kg. Het cortison werd 5 uur voor het begin van het onderzoek gegeven.

De waterdiureseproef werd in dit onderzoek uitgevoerd volgens het onderstaande voorschrift:

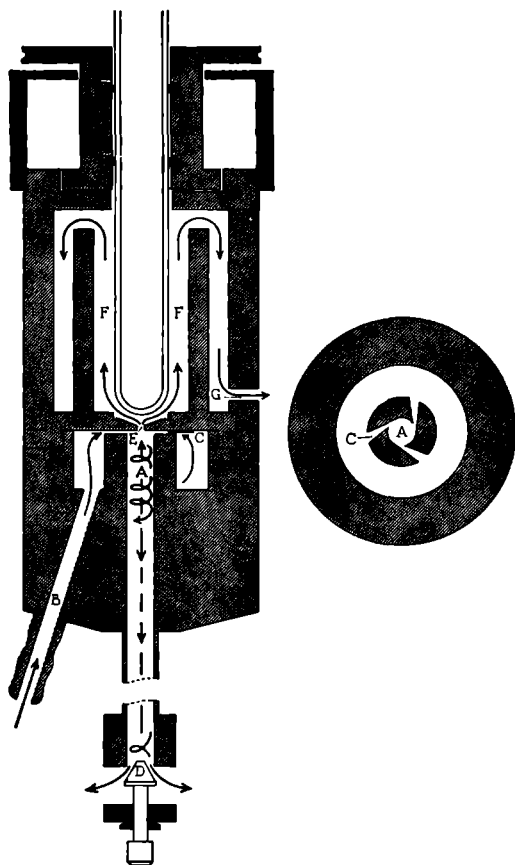
De patient drinkt tussen 08 00 en 08 20 uur 1000 ml water. Van 08 00 tot 12 00 uur wordt de urine in porties van 20 minuten per catheter verzameld. Het volumen en het soortelijk gewicht van de urine worden bepaald. Een dag later wordt het onderzoek herhaald in dezelfde proefopstelling, na voorafgaande toediening van cortison om 03 00 uur, 50 of 75 mg, resp. voor lichaamsgewichten onder en boven 65 kg.

De bevindingen met deze methode bij 15 normale proefpersonen zijn verzameld in figuur 15 en in de tabellen 4A en 4B. Wij zagen in onze serie twee maal emotionele antidiurese optreden. Wanneer men de aanwezigheid hiervan vermoedt, dient men het onderzoek te herhalen. Men krijgt uit de gegevens van figuur 15 en de tabellen 4A en 4B de indruk, dat bij normale proefpersonen de toediening van cortison leidt tot een iets hogere en snellere waterdiurese; dit verschil werd ook gezien in enkele gevallen, waarin voor de éérste waterbelasting cortison werd gegeven en het onderzoek enkele dagen later zonder cortison werd herhaald; het aantal waarnemingen lijkt echter te klein om aan dit verschil conclusies te verbinden.

6. De bepaling van de osmolaliteit van urine en plasma

DE OSMOLALITEIT van urine en plasma werd in dit onderzoek cryoscopisch bepaald. De hiervoor gebruikte osmometer werd vervaardigd naar de beschrijving van BOWMAN c.s. (1954).¹ Het apparaat bestaat uit een vriesgedeelte en een meetgedeelte.

Het vriesgedeelte (zie figuur 16) is een meerwandige perspex kamer (A), waarin onder een druk van omstreeks 7 atm door een aantal tangenciaal geplaatste openingen (C) lucht wordt geblazen. Er ontstaat een werveling in de kamer, waarin expansie van de centrale en compressie van de perifere lucht optreedt. De centrale lucht koelt af. Omdat de afvloed uit de kamer (A) belemmerd wordt door een



Figuur 16. Schematische tekening van de apparatuur ter bepaling van de osmolaliteit met de cryoscopische methode, gemodificeerd naar BOWMAN c.s. 1954.

Zie voor de betekenis van de symbolen de tekst.

¹ De osmometer volgens BOWMAN werd gebouwd door de Instrumentmakerij en de Afdeling Electronica van de Medische Faculteit der R.K. Universiteit te Nijmegen.

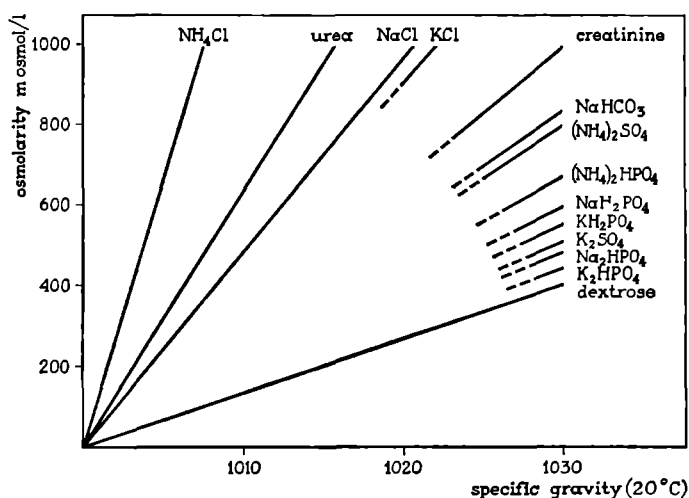
smoorklep (D) wordt de afgekoelde centrale lucht via een kleine opening (E) naar de vriesruimte (F) geleid. In deze ruimte bevindt zich vlak boven de opening (E) het buisje met de te onderzoeken oplossing. De ruimte (F) wordt naar boven afgesloten door een rubber manchet, die om de hals van het buisje past. De lucht vloeit af door een opening (G). Terwijl het buisje met een motor wordt rondgedraaid en de inhoud wordt geroerd, door de op gefixeerde hoogte iets excentrisch erin gestoken thermistor, koelt de koude lucht de oplossing af. In de ruimte rond het buisje kan in korte tijd een temperatuur van -15°C bereikt worden.

Het meetgedeelte bestaat uit een thermistor (VECO, type 51A, geïmporteerd door Malchus, Rotterdam), omgeven door een vochtwerende laag van Giethars D (Tollens, Rotterdam). De thermistor heeft een weerstand van omstreeks $348.000\ \Omega$ bij 0°C en een weerstandsverandering van omstreeks 5 pct per graad temperatuursverandering. Deze thermistor is opgenomen in een selectieve brugschakeling, waarin de andere brugtak wordt gevormd door een potentiometer (Helipot). Door compensatie van de weerstandsverandering in de thermistor met de potentiometer, zodanig dat de brug stroomloos blijft, kan men de temperatuursverandering rond de thermistor meten. De apparatuur kan temperatuursverschillen van omstreeks 0.0015°C , overeenkomend met osmolaliteitsverschillen van omstreeks 1 mosmol/kg water, meten.

De bepaling geschiedt door vergelijking van de potentiometerstand bij het vriespunt van de te onderzoeken oplossing met die bij het vriespunt van standaardoplossingen van NaCl, waarvan de 'ideale deeltjesconcentratie' per 1000 g water werd berekend uit de vriespuntsverlaging van deze NaCl oplossingen, vergeleken met de molaire vriespuntsverlaging van water aan de hand van de International Critical Tables (1928). De betrokken oplossing wordt op het vriespunt gebracht door na voorafgaande koeling in smeltend ijs, de oplossing omstreeks 2°C te onderkoelen in de vriesruimte en haar vervolgens met zilverbiodide te enten. Deze stof heeft dezelfde kristalvorm als ijs en is vrijwel onoplosbaar in water. Na de enting met zilverbiodide wordt de koeling uitgeschakeld en de brug met de potentiometer stroomloos gehouden. De aflezing van de potentiometerstand geschiedt zodra, zonder verandering van de potentiometerstand, de brug gedurende 5 tot 30 sec stroomloos blijft. Per bepaling is 1 ml oplossing nodig, de bepaling duurt omstreeks 2 minuten. Zij wordt steeds in duplo verricht. Tezamen met iedere serie bepalingen worden ook standaardoplossingen bepaald. Het verband tussen de potentiometeraflezing en de 'ideale deeltjesconcentratie' is lineair. Geringe variaties in de weerstand van de thermistor leiden van dag tot dag tot een geringe parallele verschuiving van de standaardlijnen. De osmolaliteit van de te onderzoeken oplossing wordt door interpolatie uit een grafiek verkregen. De meetnauwkeurigheid voor metingen in duplo met de gebruikte apparatuur kon worden geschat op ± 7 mosmol/kg water voor urine en ± 5 mosmol/kg water voor plasma. De meetfout was onafhankelijk van de hoogte van de osmolaliteit zelf. Voor details over de statistische bewerking wordt verwezen naar paragraaf 9 van dit hoofdstuk.

7. Benaderende bepaling van de osmolaliteit van urine

EEN INDRUK van de osmolaliteit van urine kan men verkrijgen door bepaling van het soortelijk gewicht. Deze grootheid is echter geen maat voor het aantal opgeloste deeltjes, zoals de osmolaliteit, maar voor het totale gewicht van de opgeloste bestanddelen in een oplossing. Discrepanties tussen osmolaliteit en soortelijk gewicht van urine zijn dan ook door verschillende onderzoekers vermeld (bv. ADDIS en FOSTER 1922, PRICE C.S. 1940, ISAACSON 1959). Figuur 17, ontleend aan het werk van ISAACSON, laat zien, dat het verband tussen soortelijk gewicht en osmolaliteit van oplossingen sterk afhangt van de aard van de opgeloste stof. Belangrijk

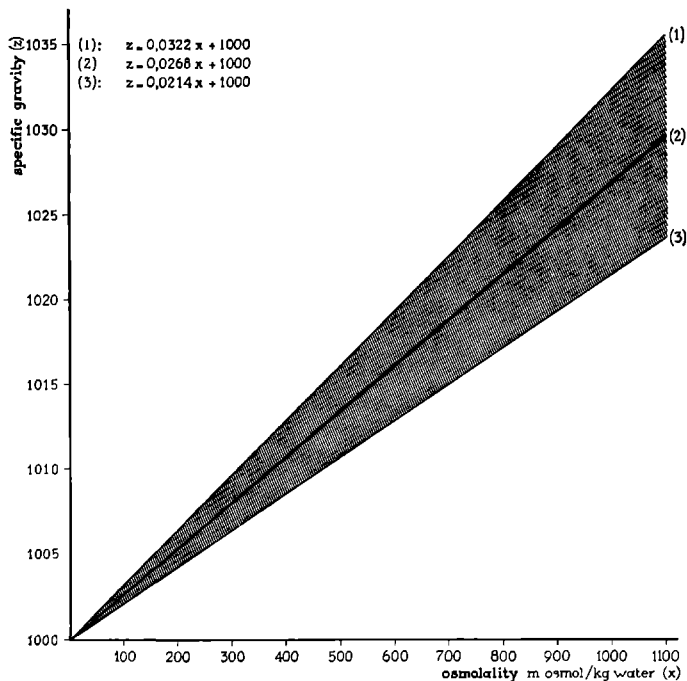


Figuur 17. De invloed van de aard van de opgeloste stof op het verband tussen osmolaliteit en soortelijk gewicht van een oplossing.

De figuur is, met toestemming van *The Lancet*, ontleend aan een publicatie van ISAACSON (1959).

uiteenlopende resultaten voor urine treden met name op, wanneer deze glucose of eiwit bevat. Men kan dan het soortelijk gewicht corrigeren door aftrekking van 0.001 per 3 gram glucose/l en per 4 gram eiwit/l (afgeronde getallen, ontleend aan FISHBERG 1954, pag. 96). Op verschillen in samenstelling van de urine berust ook de invloed van het dieet op het verband tussen het soortelijk gewicht en de osmolaliteit van urine. MILES C.S. (1954) vonden een relatieve verlaging van het soortelijk gewicht bij verhoging van de ureumopname; CORCORAN (1955) en DORHOUT MEES (1959) een geringe relatieve verhoging bij gebruik van zoutarm dieet. Over de bruikbaarheid van het soortelijk gewicht als maat voor de osmolaliteit van urine bij een vrij dieet bestaat verschil van mening. MILLER C.S. (1941) en FISHBERG (1954, pag. 96) menen dat de bepaling voor klinische doeleinden geschikt is,

BALDWIN c.s. (1955) en FRANK c.s. (1957) achten de variaties te groot om het soortelijk gewicht een belangrijk gegeven te laten zijn. Het verband tussen beide grootheden in ons materiaal (251 gelijktijdige metingen bij 15 personen) wordt geïllustreerd in figuur 18. Voor details over de statistische bewerking wordt naar paragraaf 9 van dit hoofdstuk verwezen. Uit figuur 18 blijkt, dat meting van het



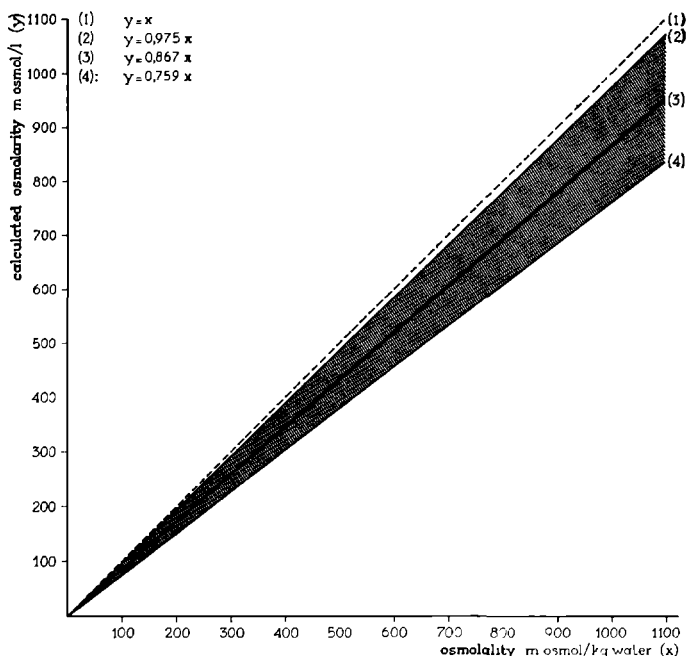
Figuur 18. Het verband tussen de osmolaliteit en het soortelijk gewicht van urine.

De dikke getrokken lijn geeft het gemiddelde verband voor de beschouwde patienten. Het gearceerde gebied is begrensd door de lijnen, behorende bij het gemiddelde \pm twee maal de standaardafwijking. Voor bijzonderheden over de statistische bewerking wordt verwezen naar de tekst.

soortelijk gewicht van urine een zeer goed bruikbare methode is om een indruk te krijgen over de osmolaliteit ervan. Het is van belang om te bedenken, dat bij temperaturen boven 20°C het soortelijk gewicht merkbaar daalt met stijging van de temperatuur. Bovendien is het noodzakelijk om een goed gereinigde (ontvette!) en geregeld geijkte densimeter te gebruiken.

Een andere methode om de osmolaliteit van urine te benaderen is afzonderlijke bepaling van de concentratie van de belangrijkste opgeloste bestanddelen. De betrouwbaarheid van de verkregen waarde stijgt uiteraard, naarmate men van een groter aantal stoffen het gehalte bepaalt. Verschillende onderzoekers, waaronder MCCANCE (1945) en RAIS z.c.s. (1957), hebben een 'berekende osmolariteit' gebruikt,

verkregen door optelling van de verdubbelde molaire concentraties van natrium en kalium en de molaire concentratie van ureum. MCCANCE (1945) meende, dat zodoende een waarde werd verkregen van 80 à 90 pct van de werkelijke osmolaliteit. RAPOPORT C.S. (1949) schatten de bijdrage van de genoemde stoffen aan de totale osmolaliteit op 85 ± 10 pct. Wij vonden in ons materiaal de grootteorde van de



Figuur 19. Het verband tussen de osmolaliteit en de 'berekende osmolariteit' van urine. De stippellijn geeft het verband voor het geval dat beide variabelen gelijk zouden zijn. De dikke getrokken lijn geeft het gemiddelde verband voor de beschouwde patienten. Het gearceerde gebied is begrensd door lijnen behorende bij het gemiddelde \pm twee maal de standaardafwijking. Voor bijzonderheden over de statistische bewerking wordt verwezen naar de tekst.

'berekende osmolariteit' ($2\text{Na}^+ + 2\text{K}^+ + \text{ureum}$: 60; Na^+ en K^+ in meq/l, ureum in mg/l) gemiddeld 15 pct lager dan die van de osmolaliteit met een standaardafwijking van 5.5 pct. Het verband tussen de 'berekende osmolariteit' en de osmolaliteit van urine wordt geïllustreerd door figuur 19. Voor details over de statistische bewerking wordt verwezen naar paragraaf 9 van dit hoofdstuk.

8. Overige biochemische en klinische methoden

NATRIUM EN kalium werden vlamfotometrisch bepaald, bicarbonaat met de methode van van Slyke-Cullen, chloride door potentiometrische titratie, ureum in

plasma met de ureasemethode van van Slyke-Cullen, ureum in urine met de methode van Ambard, creatinine met de alkalische picraatmethode (adsorptie aan frankoniet), hemoglobine colorimetrisch met een alkalische hematinemethode, cholesterol volgens Zlatkis en Zak, calcium door visuele titratie met complexon, anorganisch fosfaat met de methode van Fiske-Subbarow, alkalische fosfatase met de p-nitrofenolfosfaatmethode van Bessey, het aan eiwit gebonden jodiumgehalte met de methode volgens BARKER c.s. (1951).¹ Met uitzondering van de laatstgenoemde methode en die van de chloridebepaling werden de technieken gebruikt, die zijn vermeld in het handboek van GORTER en DE GRAAFF (1955/56), hier en daar met modificaties van ondergeschikt belang. De grondstofwisseling werd bepaald aan de zuurstofopneming met een spirograaf, fabrikaat LODE, Groningen.

9. Details over de statistische bewerkingen²

a) De meetnaauwkeurigheid van de osmometer

DE MEETNAUWKEURIGHEID van de osmometer volgens BOWMAN c.s. (1954) werd berekend uit de standaardafwijking van het verschil binnen de duplo's in een gedeelte van het materiaal van dit onderzoek. Deze werd berekend als

$$\sqrt{\frac{\sum A^2}{2n}}$$

waarin A = het verschil binnen een duplobepaling en n = het aantal duploporen.

Vier groepen van ieder 50 duploporen werden blind uit het materiaal gekozen; zij bestonden resp. uit bepalingen in urine met aflezingen onder 500, tussen 500 en 1000 en boven 1000 schaaldelen en uit bepalingen in plasma. Voor de bepalingen in urine bleek de standaardafwijking onafhankelijk van de hoogte van de aflezing en bedroeg zij 8,4 schaaldelen. Onder 500 schaaldelen bedroeg zij 7,8, tussen 500 en 1000 schaaldelen 8,8 en boven 1000 schaaldelen 8,7. Het verschil tussen 7,8 en 8,8 bleek met de F -toets niet significant. Voor bepalingen in plasma bedroeg de standaardafwijking 6,3 schaaldelen. Deze waarde bleek met de F -toets significant te verschillen van de standaardafwijking voor urine ($P < 0,025$). Het gevonden verschil tussen urine en plasma berust mogelijk op het feit, dat de bepalingen in plasma met grotere zorg verricht werden, omdat de betekenis van kleine verschillen in osmolaliteit voor plasma groter is dan voor urine.

Teneinde de berekende standaardafwijking in schaaldelen uit te drukken in mosmol/kg water werden de gemiddelde aflezingen van alle standaardoplossingen in de loop van een jaar berekend en grafisch uitgezet tegen de osmolaliteit van de betrokken oplossingen. De punten bleken vrijwel op een rechte lijn te liggen. Met de methode van de kleinste kwadraten werd voor deze lijn de vergelijking $y = 1.19x + 151$ berekend. Hierin stelt y de aflezing van de potentiometer in schaaldelen en x de osmolaliteit van de betrokken oplossing in mosmol/kg water voor. Stelt men de aflezingen van een duplobepaling y_1 en y_2 en de corresponderende osmolaliteiten x_1 en x_2 , dan geldt:

$$(y_1 - y_2) = 1.19 (x_1 - x_2).$$

Substitutie van de gevonden standaardafwijkingen van het verschil binnen de duplo's in deze

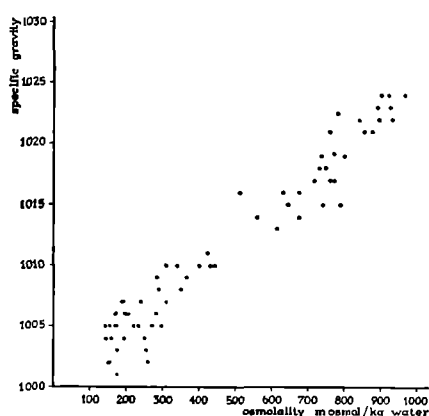
¹ Een groot deel van de bepalingen van het aan eiwit gebonden jodiumgehalte werd verricht door Dr. S. F. B. Heydemann, destijds hoofd van het biochemisch laboratorium van de interne kliniek van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

² Deze statistische analyse is verricht in samenwerking met het Instituut voor Toegepaste Wiskunde der R.K. Universiteit, onder leiding van de Heer Ph. van Elteren.

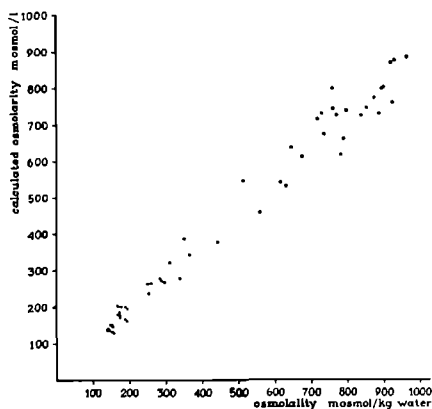
vergelijking geeft de standaardafwijking uitgedrukt in mosmol/kg water. Deze bedroeg voor urine 7.1 en voor plasma 5.3 mosmol/kg water. Voor het gemiddelde van toekomstige bepalingen *in duplo* kan men deze standaardafwijking delen door $\sqrt{2}$, voor urine wordt dan 5.0 en voor plasma 3.8 mosmol/kg water gevonden. Schat men de meetnauwkeurigheid als het dubbele van de standaardafwijking van een bepaling *in duplo*, dan bedraagt zij voor urine ongeveer 10 en voor plasma ongeveer 7.5 mosmol/kg water.

b) *Het verband tussen de osmolaliteit van urine enerzijds en de zogenaamde 'berekende osmolariteit' resp het soortelijk gewicht van urine anderzijds*

Het verband tussen de cryoscopisch bepaalde osmolaliteit van urine in mosmol/kg water (x) en de zogenaamde 'berekende osmolariteit' in mosmol/l (y) werd onderzocht door vergelijking van bepalingen van x en y in 187 urinemonsters uit het materiaal van dit onderzoek,



Figuur 20. Het verband tussen de osmolaliteit en het soortelijk gewicht van urine bij één patient, bij wie een groot aantal waarnemingen gedaan werd. Let op de positieve correlatie tussen de beide variabelen.



Figuur 21. Het verband tussen de osmolaliteit en de 'berekende osmolariteit' bij één patient, bij wie een groot aantal waarnemingen gedaan werd. Let op de positieve correlatie tussen de beide variabelen.

TABEL 7 / Hellingen (a) der kleinste-kwadraten-lijnen door de oorsprong, aangevende het verband tussen de osmolaliteit en de 'berekende osmolariteit' voor de afzonderlijke patienten; standaardafwijkingen (s_y) van het verschil van de waarnemingen voor de 'berekende osmolariteit' ten opzichte van de regressielijnen.

<i>patient no</i>	<i>aantal waarnemingen</i>	<i>waarden van a</i>	<i>waarden van s_y</i>
1	73	0.909	38.66
2	26	0.843	50.30
3	23	0.889	48.37
4	6	0.806	6.98
5	6	0.815	16.61
6	6	0.861	12.44
7	12	0.858	32.81
8	12	0.903	23.05
9	6	0.765	11.05
10	6	0.912	22.10
11	6	0.934	54.16
12	6	0.918	44.57

TABEL 8 / Hellingen (b) der kleinste-kwadraten-lijnen door de oorsprong, aangevende het verband tussen de osmolaliteit en het soortelijk gewicht voor de afzonderlijke patienten; standaardafwijkingen (s_z) van het verschil van de waarnemingen voor het soortelijk gewicht ten opzichte van de regressielijnen. De patientnummers corresponderen met die van tabel 7.

<i>patient</i>	<i>aantal waarnemingen</i>	<i>waarden van b</i>	<i>waarden van s_z</i>
1	73	0.0244	2.062
2	21	0.0246	2.407
3	23	0.0313	2.432
4	12	0.0273	1.161
6	6	0.0322	1.011
7	20	0.0288	1.663
8	12	0.0269	1.334
10	6	0.0258	1.272
11	6	0.0263	0.939
12	6	0.0284	2.982
13	21	0.0246	1.213
14	10	0.0225	2.528
15	19	0.0281	3.520
16	6	0.0260	2.834
17	10	0.0252	1.540

verkregen bij 12 patienten. Het aantal bepalingen per patient bedroeg resp. 73, 25, 23, 12 (twee patienten) en 6 (zeven patienten). Het verband tussen de osmolaliteit van urine (x) en het soortelijk gewicht (z) werd nagegaan door vergelijking van bepalingen van x en z in 251 urine-monsters, verkregen bij 15 patienten. Het aantal bepalingen per patient bedroeg resp. 73, 23, 21 (twee patienten), 20, 19, 12 (twee patienten) en 6 (vijf patienten).

Het verwerkte materiaal werd niet verzameld met het vooropgezette doel om het verband tussen de drie beschouwde grootheden te onderzoeken; veelmeer werd getracht om, aan de hand van een gedeelte van het materiaal van het onderzoek, een indruk te geven van het verband tussen de gebruikte graadmeters voor de osmolaliteit van urine.

De waarnemingen bij de patient met 73 metingen zijn weergegeven in de figuren 20 en 21. Zij rechtvaardigen het aannemen van een rechtlijnig verband tussen de beschouwde grootheden. De correlatiecoëfficiënten voor y en z ten opzichte van x bedroegen resp. 0.99 en 0.96. Het leek ook verantwoord aan te nemen, dat de regressielijnen voor het verband tussen de beschouwde grootheden door de oorsprong zullen gaan. Wanneer men namelijk met de methode van de kleinste kwadraten lijnen berekende door de punten van iedere afzonderlijke patient, dan bedroeg voor het verband tussen x en y het intercept met de y -as gemiddeld +8 (waarden variërend van -46 tot +86), voor het verband tussen x en z het intercept met de z -as gemiddeld 1001 (waarden variërend van 997 tot 1004, bij twee afwijkende lijnen resp. 1007 en 1013). In dit verband kan men ook nog overwegen, dat voor zuiver water de waarde voor x en y 0 en die voor z 1000 zal bedragen.

In verband met de keuze van de statistische bewerkingsmethode was het nodig om te onderzoeken of het verband tussen de beschouwde grootheden voor alle patienten hetzelfde is, te meer waar het aantal waarnemingen per patient zeer uiteenliep.

Daarom werden door de punten van iedere patient kleinste-kwadratenlijnen door de oorsprong berekend van het type $y = ax$ resp. $z - 1000 = bx$. De gevonden waarden voor a en b staan bijeen in de tabellen 7 en 8. Men vindt in deze tabellen ook de standaardafwijkingen s_y en s_z van de verschillen tussen de gevonden waarden voor y en z en de op grond van de gevonden lijnen berekende waarden. Het grote verschil tussen deze standaardafwijkingen betekent een ongelijke spreiding van de punten van de afzonderlijke patienten rond de bijbehorende kleinste-kwadratenlijnen. Dit verschil bleek statistisch significant.¹ Het berust waarschijnlijk op een verschil in de grootte van de waarnemingsfout. Bij het verband tussen y en x , waar de spreiding van de standaardafwijkingen het grootste is, speelt wellicht de geringe nauwkeurigheid van de ureumbepaling volgens Ambard een rol.

Het beantwoorden van de vraag of de regressielijnen van de afzonderlijke patienten onderling verschillen en daarmee van de vraag of het geoorloofd is om alle punten te beschouwen als behorende tot één populatie, wordt bemoedlijkt door het grote verschil van de spreiding rond de regressielijnen. Daarom is deze vraag in eerste instantie beantwoord voor een deel van de patienten, waarbij geen grote verschillen tussen de standaardafwijkingen gevonden werd. Hiertoe werden uit tabel 7 de patienten met nummers 2, 3, 7, 11 en 12 gekozen, terwijl uit tabel 8 twee groepen werden gevormd, groep A met de patientnummers 2, 3, 12, 14, 15 en 16 en groep B met de patientnummers 4, 6, 7, 8, 10, 11, 13 en 17. Binnen deze groepen bleken de standaardafwijkingen niet significant te verschillen.²

¹ Met de toets van BARTLETT (zie bijv. HALD 1952, pag. 290) bleken de standaardafwijkingen significant te verschillen bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 0.00001. Voor het verschil van de s_y : $\chi^2 = 44.2$, aantal vrijheidsgraden 10, overschrijdingskans $P < 0.00001$. Voor het verschil tussen de s_z : $\chi^2 = 46.8$, aantal vrijheidsgraden 13, overschrijdingskans $P < 0.00001$. De bepalingen van de eerste patient zijn buiten beschouwing gelaten omdat het grote aantal het resultaat van de toets onevenredig zou beïnvloeden.

² Hernieuwde toepassing van de toets van BARTLETT gaf overschrijdingskansen resp. $P = 0.61$ (tabel 5), $P = 0.57$ (tabel 6 groep A) en $P = 0.69$ (tabel 6 groep B).

Het bleek echter dat zelfs binnen deze groepen de hellingen van de regressielijnen significant verschilden.¹ Deze bevinding noopt tot de conclusie, dat het niet geoorloofd is om alle punten te beschouwen als behorende tot één populatie.

In de figuren 18 en 19 zijn daarom lijnen door de oorsprong met hellingen a resp. b uitgezet en zijn de gebieden gearceerd tussen de lijnen met hellingen $a \pm 2s_a$ resp. $b \pm 2s_b$. Wanneer de hellingen van de kleinste kwadratenlijnen normaal verdeeld zijn, mag men 95 pct van de gevonden *lijnen* binnen het gearceerde gebied verwachten. In werkelijkheid gold dit, zowel voor het verband tussen x en y als voor dat tussen x en z , zelfs voor alle gevonden lijnen. De gegeven grenzen geven dus een goede indruk van de spreiding der hellingen. Wanneer de regressielijn van een bepaalde proefpersoon binnen het aangegeven gebied ligt, dan behoeft dit strikt genomen niet het geval te zijn voor alle bij die lijn behorende *waarnemingspunten*. Deze liggen immers om de lijn gespreid. Door het hierboven geconstateerde verschil in spreiding rond de regressielijnen is de kans op een punt buiten het gebied moeilijk exact te schatten. Het bleek echter, dat in beide gevallen ongeveer 90 pct van alle waarnemingspunten (x, y) resp. (x, z) binnen het gearceerde gebied vielen. Vooral wanneer men bedenkt, dat een relatief groot aantal bepalingen werden verricht bij de patient met nummer 1, waarbij lijnen in de rand van de gearceerde gebieden gevonden werden, dan blijkt het in de figuren 18 en 19 aangegeven gebied ook van de spreiding van de punten een redelijk beeld te geven.

¹ Een toets voor de gelijkheid van de hellingen van regressielijnen, beschreven in HALD (1952, pag. 579) werd zodanig gewijzigd, dat zij van toepassing is op regressielijnen door de oorsprong. Hierbij is ondersteld, dat x foutloos wordt gemeten en dat de waarnemingsfouten in y en z normaal verdeeld zijn met een constante spreiding. Als toetsingsgrootheid werd berekend:

$$\frac{\sum \frac{S_{ixy}^2}{S_{ixx}} - \frac{(\sum S_{ixy})^2}{S_{ixx}}}{\sum S_{iyy} - \sum \frac{S_{ixy}^2}{S_{ixx}}} \cdot \frac{\sum n_i - k}{k - 1} \quad \begin{matrix} \text{(sommaties over} \\ i = 1, 2, \dots, k) \end{matrix}$$

waarin k = het aantal vergeleken patienten, n_i = het aantal waarnemingen bij de i -de patient, S_{ixx} = de som van de kwadraten der x -waarden bij de i -de patient, S_{iyy} = de som van de kwadraten der y -waarden bij de i -de patient en S_{ixy} = de som van de produkten der overeenkomstige x - en y -waarden bij de i -de patient. Onder de hypothese, dat de hellingen niet verschillen, heeft deze grootheid een F -verdeling met $k - 1$ en $\sum n_i - k$ vrijheidsgraden. De resultaten van de toets voor de drie genoemde groepen waren als volgt:

	F	$\sum n_i - k$	$k - 1$	P
Tabel 5	3.9	67	4	< 0.01
Tabel 6 (groep A)	5.6	79	5	< 0.001
Tabel 6 (groep B)	5.4	85	7	< 0.001

Hieruit blijkt dat de hellingen van de regressielijnen van y resp. z — 1000 ten opzichte van x significant verschillen.

HOOFDSTUK III

BESCHRIJVING VAN DE WAARNEMINGEN OVER DE RENALE OSMOREGULERING BIJ LIJDERS AAN HYPERTHYREOIDIE

1. *Inleiding*

HET ONDERZOEK waaraan deze studie gewijd is werd begonnen na de observatie van een stoornis in het concentrerend vermogen van de nieren bij twee lijdens aan hyperthyreoidie. Beide patiënten hadden een opvallend groot urinevolume per etmaal en klaagden over dorst. De soortelijke gewichten van de urine waren laag, de urine bevatte geen glucose. Bij de eerste van deze twee patiënten werd, met de bedoeling om te onderscheiden tussen primaire polydipsie en primaire polyurie, een concentratieproef gedurende 36 uur verricht. Hierbij werd nog niet de uitvoerige controle van de veranderingen in de samenstelling van urine en plasma verricht, die in de loop van het volgende onderzoek werd ingevoerd. Tijdens de vochtbeperking ontstond bij deze patiënt een ernstig ziektebeeld, dat klinisch geleek op de zogenaamde thyreotoxische storm. De objectieve bevindingen waren echter het beste uit te leggen als uitingen van belangrijke dehydratie. Voor deze dehydratie werd vooral het gestoord concentrerend vermogen van de nieren, dat tijdens de concentratieproef tot uiting kwam, verantwoordelijk geacht. Ook de tweede patiënte had een duidelijke stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren, zij het in mindere mate dan de eerste. Bij beide patiënten bleek het patroon van de waterdiureseproef gestoord. De eerste patiënt had zeer waarschijnlijk, de tweede zeker hypercalciëmie. Zowel de nierfunctiestoornis als het verhoogd calciumgehalte van het plasma bleken zich te herstellen tijdens de behandeling van de hyperthyreoidie. De afwijkingen werden uitgelegd als 'nefrogene diabetes insipidus' bij hyperthyreoidie (WIJDEVELD *et al.* 1959).

Met de bedoeling om de betekenis van de hypercalciëmie voor het ontstaan van de gevonden afwijkingen nader te onderzoeken werden bij alle lijdens aan hyperthyreoidie, die van januari 1958 tot september 1960 klinisch werden geobserveerd, aspecten van de osmoregulerende functie van de nieren onderzocht. In de loop van dit onderzoek werd een derde lijdens aan hyperthyreoidie waargenomen, bij wie het calciumgehalte van het plasma verhoogd bleek.¹ Bij deze patiënt werd een zelfde stoornis van het concentrerend en water-uitscheidend vermogen gevonden als bij de bovenvermelde twee patiënten. Het bleek echter, dat ook bij een gedeelte van de lijdens aan hyperthyreoidie met een normaal calciumgehalte van het plasma stoornissen van het concentrerend en water-uitscheidend vermogen van de nieren

¹ Collega H. B. Benraad, internist, stelde ons in de gelegenheid deze patiënt te observeren op zijn afdeling in het Sint Canisiusziekenhuis te Nijmegen. De medewerking van collega Benraad wordt met erkentelijkheid vermeld.

aantoonbaar waren, zij het steeds in minder ernstige mate, dan was gevonden bij de patienten met hypercalciemie. Deze bevinding leidde tot de conclusie, dat de hypercalciemie niet de primaire, althans niet de enige, oorzaak was van de gestoorde renale osmoregulering bij hyperthyreoidie (WIJDEVELD en JANSSEN 1960, 1961).

In de loop van het onderzoek werden in totaal 28 lijdens aan hyperthyreoidie bestudeerd. Een overzicht van enkele klinische en biochemische bevindingen bij deze patienten wordt gegeven in tabel 11. Men vindt hier de patienten in drie groepen gerangschikt, een rangschikking die ook in de overige tabellen van dit hoofdstuk is volgehouden. In de eerste groep staan de drie lijdens aan hyperthyreoidie bijeen, bij wie een verhoogd calciumgehalte van het plasma gevonden werd. De eerste patient van de tweede groep (nummer 4) had calciumgehalten rond de hoogste normale waarde; bij de overige patienten werd een normaal calciumgehalte van het plasma gevonden, behoudens vier patienten (nummers 8, 21, 24 en 26) wier calciumgehalte niet werd bepaald. Bij de patienten met nummers 4 t/m 13 bleek het concentrerend vermogen van de nieren gestoord. Zij vormen tezamen de tweede groep. De derde groep omvat de patienten met de nummers 14 t/m 28. Bij vier van hen (nummers 15, 19, 25 en 26) werden hoge soortelijke gewichten van de urine gevonden, tweemaal spontaan (nummers 25 en 26), eenmaal na toediening van vasopressine tannaat in olie (nummer 19) en eenmaal tijdens een niet geheel volledige concentratieproef (nummer 15). Van de patienten met nummers 21 en 24 werd het concentrerend vermogen van de nieren niet bestudeerd. Bij hen werden alleen het water-uitscheidend vermogen van de nieren onderzocht. De overige patienten uit deze groep hadden een normaal concentrerend vermogen. Alle patienten hadden klinisch een typische hyperthyreoidie. Dit gold met name ook voor de beide patienten, bij wie een niet verhoogd gehalte van het aan eiwit gebonden jodium in het serum gevonden werd (nummers 10 en 20).

2. Hyperthyreoidie met hypercalciemie

EEN 55-jarige man (patient met nummer 1) klaagde sedert een jaar over dorst en polyurie, sedert 4 maanden over nervositeit, spierzwakte, vermagering, rugpijn en een drukkend gevoel in de maagstreek. Drie maanden voor opneming op de afdeling werd hij wegens deze klachten elders geobserveerd. Er werd arthrosis deformans van de lendenwervels gevonden zonder duidelijke kalkarmoede van het skelet. Bij gefractioneerd maaghevelen bleek hyperaciditeit te bestaan tot een hoogste vrije zuurwaarde van 80 meq/l. Bij röntgenonderzoek van de maag werd alleen een grof slijmvliesrelief gevonden, de faeces bevatten geen occult bloed. Er waren geen afwijkingen in het urinesediment. Op een intraveneus pyelogram werd goede afbeelding van de afvoerende urinewegen verkregen. Er was geen nefrolithiasis, het röntgenbeeld van beide nierbekkens was normaal. Hoewel de ureum clearance 65 pct. bedroeg, werden ureumgehalten in het plasma rond 550 mg/l gevonden. Vijf weken voor de opneming op onze afdeling bleek de patient snel te vermageren, ondanks goede eetlust. In plaats van de tevoren regelmatige hartswerking werd nu boezemfibrilleren gevonden. Het tevoren tot 16 eenheden (Bodanski) verhoogde alkalisch fosfatasegehalte van plasma bleek verder gestegen tot 24 eenheden. Het calciumgehalte van het plasma bedroeg 5,8 meq/l, het anorganisch fosfaatgehalte 4,1 mg P/100 ml. Een glucosebelastingcurve had een normaal beloop. Het cholesterolgehalte van het plasma bedroeg 140 mg/100 ml.

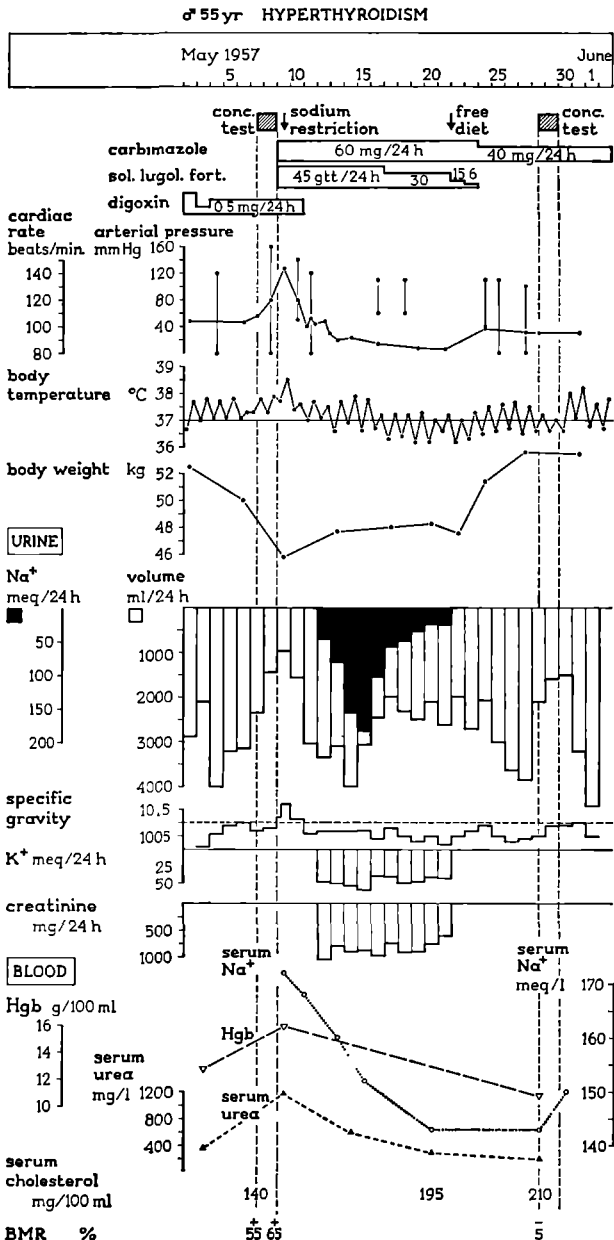
Bij opneming was patient cachectisch en onrustig. Hij maakte een hyperthyreotische indruk. Het hart sloeg volkomen onregelmatig door boezemfibrilleren, de bloeddruk bedroeg 140/0 mm Hg. De schildklier was slechts matig diffuus vergroot, er was geen exophthalmus, het symptoom van von Graefe was positief. De grondstofwisseling bedroeg +60 pct (duplo bepalingen op twee achtereenvolgende dagen +51, +59, +63, +67 pct). Er was geen glucosurie. De ureumclearance (maximale clearance) bedroeg 65 pct bij een ureumgehalte in het plasma van 380 mg/l. Het calciumgehalte van het plasma werd niet opnieuw bepaald. Het alkalisch fosfatase gehalte was hoog normaal 2.7 mmolE. Op een overzichtsfoto van de nier streek werd geen nefrocalcinose gezien. De sella turcica toonde bij röntgenonderzoek geen afwijkingen. Het hemoglobinegehalte bedroeg 12.8 g/100 ml.

De waarnemingen die bij deze patient werden verricht in de loop van de eerste maand van de klinische observatie kunnen het beste worden besproken aan de hand van figuur 22. De hoeveelheid urine, die werd geproduceerd, schommelde tussen 2 en 3 liter per etmaal met soortelijke gewichten tussen 1001 en 1010. Ter uitsluiting van primaire polydipsie werden van 7 tot 9 mei gedurende 36 uur vocht en vloeibaar voedsel uit het dieet weggelaten. Het soortelijk gewicht van de urine steeg slechts tot 1012. In de 24-uurs portie, volgend op de concentratieproef, werd een soortelijk gewicht van 1017 gemeten.

Aan het einde van de concentratieproef bleek de patient alarmerend ziek. Hij was delirant en gedesoriëteerd. Hij braakte, de lichaamstemperatuur was verhoogd, er bestond een snelle hartactie ondanks gebruik van een hoge dosis digoxine. Het beeld werd uitgelegd als een zogenaamde thyreotoxische storm. Na afneming van een bloedmonster werd de behandeling begonnen met jodium, carbimazol en methylfenobarbital (prominal). In het genomen bloedmonster werden extreme biochemische afwijkingen gevonden. De gehalten van natrium en chloride bedroegen resp. 172 en 128 meq/l. De gehalten van kalium en bicarbonaat waren met resp. 4.4 en 27.4 meq/l normaal. Er was een duidelijke stijging opgetreden van de gehalten van hemoglobine en ureum. Het lichaamsgewicht bleek sterk gedaald: ruim 4 kg in 48 uur. De sterke gewichtsval en de stijgingen van het hemoglobine- en ureumgehalte wezen tezamen op dehydratie, ook de hypernatriëmie wees in deze richting.

Er werd een zoutloos dieet gegeven, waarbij de patient vrij mocht drinken. In de loop van 12 dagen verbeterde de klinische toestand aanzienlijk. De biochemische afwijkingen verdwenen geleidelijk. De grondstofwisseling werd normaal, het cholesterolgehalte van het plasma steeg. Tijdens de daling van het natriumgehalte van het plasma trad – ondanks het zoutloze dieet (hoogstens 20 meq natrium per etmaal) – een ruime natriumdiurese op, totaal 700 meq in 10 dagen. Deze ging niet gepaard met gewichtsverlies. Zij berustte dus niet op verlies van extracellulaire vloeistof. Deze natriumdiurese wekt de indruk, dat de hypernatriëmie, die aan het einde van de dorstperiode gevonden werd, niet alleen door waterverlies werd veroorzaakt. Waarschijnlijk heeft bij het ontstaan ervan ook een verhoogde terugresorptie van natrium door relatieve circulatoire insufficiëntie een rol gespeeld.

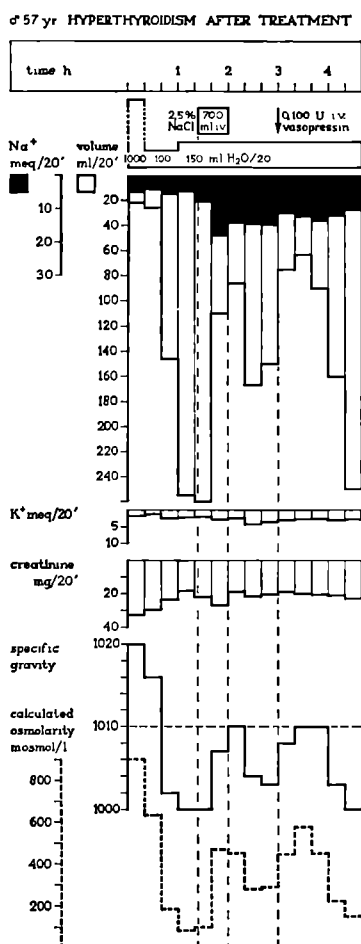
Gedurende drie maanden na het begin van de behandeling bleef het volumen van de 24-uurs urine schommelen rond 2 tot 4 liter per etmaal met soortelijke gewichten tussen 1002 en 1010. Daarna herstelde het concentrerend vermogen zich geheel.



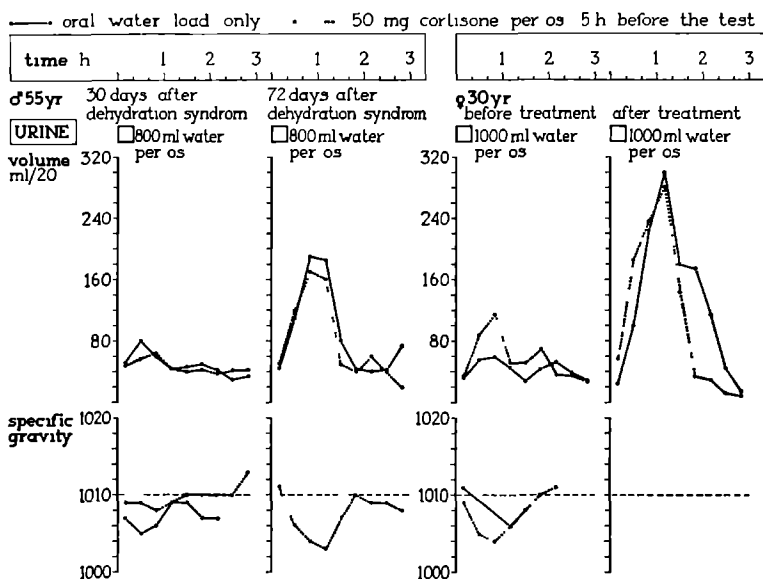
Figuur 22. Enkele klinische en biochemische waarnemingen bij een patient, lijdende aan hyperthyreoidie met hypercalciemie (patient met nummer 1) gedurende de eerste maand van de observatie. De uitscheiding van natrium, kalium en creatinine werd alleen bestudeerd van 11 tot 20 mei 1957. Let op het effect van twee concentratieproeven (7 tot 9 en 28 tot 30 mei 1957) en op de hypotonie van de urine in de periode van 9 tot 21 mei 1957, waarin het natriumgehalte van het plasma duidelijk verhoogd was.

TABEL 9 / Hoogste soortelijke gewichten van de urine en hoogste natrium-gehalten van het plasma tijdens concentratieproeven bij de patient met nummer 1 in de loop van de behandeling van de hyperthyroidie.

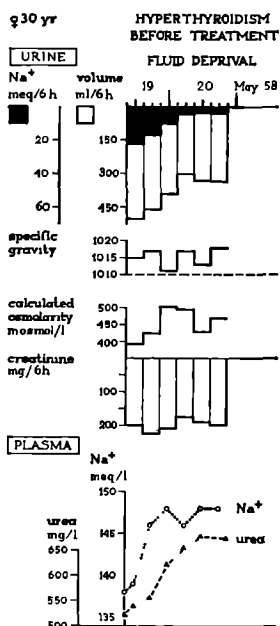
Datum	Soortelyk gewicht urine	Na ⁺ plasma, meq/l
9-5-57	1012	172
30-5-57	1010	150
21-8-57	1021	147
7-3-58	1028	140



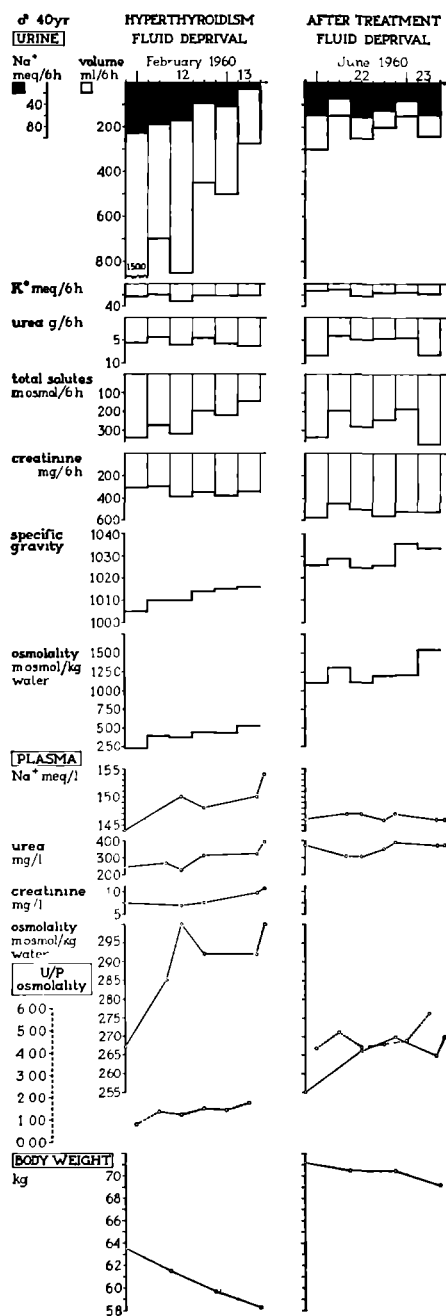
Figuur 23. Carterproef bij een lijder aan hyperthyroidie met hypercalciemie, 18 maanden na de klinische crise, die in de tekst is beschreven (patient met nummer 1).



Figuur 24. Het patroon van de waterdiurese bij twee lyders aan hyperthyreoidie met hypercalciemie (patienten met nummers 1 en 2). Let op de duidelijke verbetering bij de eerste patient en het herstel van een normaal patroon bij de tweede patient tijdens behandeling van de hyperthyreoidie.



Figuur 25. Concentratieproef bij een lydsters aan hyperthyreoidie met hypercalciemie (patiente met nummer 2) voor de behandeling.



Figuur 26. Concentratieproeven bij een lijder aan hyperthyreoidie met hypercalciemie (patient met nummer 3) vóór en na behandeling van de hyperthyreoidie.

TABEL 10 / Invloed van vasopressinetannaat in olie op de diurese, op het soortelijk gewicht en op de berekende osmolariteit van de urine bij de patiente met nummer 2, vóór en na behandeling van de hyperthyreoidie.

<i>Tyd</i>	<i>Diurese, ml</i>	<i>Soortelyk gewicht urine</i>	<i>Berekende osmolariteit urine, mosmol/l</i>
8.00-12.00	800	1009	255
12.00 5 E Pitressine-tannaat in olie intramusculair, daarna			vochtbeperking.
12.00-15.40	510	1011	333
15.40-17.45	330	1008	298
17.45-20.00	325	1006	316
20.00-24.00	440	1010	333

Na behandeling van de hyperthyreoidie:

<i>Tyd</i>	<i>Diurese, ml</i>	<i>Soortelyk gewicht urine</i>	<i>Berekende osmolariteit urine, mosmol/l</i>
8.00-12.00	380	1008	326
12.00 5 E Pitressine-tannaat in olie intramusculair, daarna			vochtbeperking.
12.00-14.00	85	1023	675
14.00-16.00	170	1027	750
16.00-18.00	85	1023	724
18.00-20.00	70	1025	684
20.00-24.00	87	1028	769

Een overzicht van de hoogste soortelijke gewichten van urine en de natriumgehalten in het plasma na afloop van concentratieproeven wordt gegeven in tabel 9. Na behandeling gedurende 19 maanden reageerde de patient tijdens een Carter-proef geheel normaal op intraveneuze toediening van hypertone zoutoplossing en van vasopressine (figuur 23). Het calciumgehalte van het plasma bedroeg na 3 maanden therapie 4.7 meq/l.

Een maand na het begin van de behandeling bleek het patroon van de waterdiurese gestoord. Het verbeterde niet na voorafgaande toediening van cortison. Weer 6 weken later bleek het waterdiurese-patroon vrijwel normaal (figuur 24).

Een 33-jarige vrouw (patiente met nummer 2) klaagde sedert 2 maanden over dorst, nervositeit en gewichtsverlies. Zij maakte bij opneming een hyperthyreotische indruk. Er was een duidelijke exophthalmus met een positief symptoom van von Graefe. De schildklier was diffuus vergroot met hoorbare vaatgeruisen en een palpabel frémissement. De pols sloeg regelmatig met een frequentie van 120/min. De bloeddruk bedroeg 140/60 mm Hg. De circulatietijd ($MgSO_4$ intraveneus) was verkort tot 8.5 sec (normale waarden tussen 11 en 15 seconden). De grondstofwisseling bedroeg gemiddeld +67 pct (+74 en +61pct.). Er was geen glucosurie. De endogene creatinineclearance bedroeg 94 ml/min, de ureumclearance (standaardclearance) 54 pct. Het calciumgehalte van het plasma bleek verhoogd tot 6.6 meq/l, het anorganisch fosfaatgehalte bedroeg 4.6 mg P/100 ml, het alkalisch fosfatasegehalte 4.0 mmolE. Het urine-

TABEL 11 / Overzicht van enkele klinische en biochemische bevindingen bij

<i>Patient</i>	<i>Leefstyd Geslacht</i>	<i>Schildklier</i>	<i>Oogsymp- tomen</i>	<i>Hart- frequentie per minuut</i>	<i>Bloeddruk, mm Hg</i>	<i>Grondstof- wisseling, pct</i>	<i>Aan eiwit gebonden iodium µg/100 ml</i>
1.	55 m	licht diffuus vergroot	pos.	120 a.f.	120/0	+63	—
2.	33 v	diffuus vergroot	pos.	120	140/60	+67	—
3.	40 m	niet vergroot	neg.	110	170/0	+75	24.6
4.	51 v	diffuus vergroot	neg.	162 a.f.	160/80	+46	—
5.	24 v	diffuus vergroot	pos.	142	160/100	+54	—
6.	32 v.	diffuus vergroot	pos.	120	160/40	+39	—
7.	42 v	licht vergroot nodeus	pos.	100	130/35	+45	29
8.	46 m	licht vergroot	pos.	76	130/75	+39	9.4
9.	47 m	licht vergroot	neg.	90	125/75	+34	15.0
10.	49 v	licht vergroot nodeus	neg.	104	165/85	+30	5.8
11.	53 v	diffuus vergroot	neg.	122	180/90	+69	12.5
12.	54 m	niet vergroot	pos.	84	130/60	+35	13.4
13.	69 v	matig vergroot	pos.	110	205/40	+62	—
14.	22 v	diffuus vergroot	dubieus pos.	124	170/20	+56	—
15.	23 v	diffuus vergroot	pos.	148	180/70	+27	—
16.	26 v	diffuus vergroot	neg.	128	170/90	+25	13.0 15.6
17.	34 v	niet vergroot	licht pos.	92	125/75	+40	17.6
18.	37 v	diffuus vergroot	neg.	120	130/80	+50	11.0
19.	44 m	niet vergroot	neg.	128	190/95	+60	17.7
20.	49 v	vergroot nodeus	pos.	84 a.f. ¹	190/90	+24	4.3

¹ deze patiente was met digoxine behandeld.

28 lijdens aan hyperthyreoidie.

	Nierfunctie	Dorst	Polyurie	Plasma		
				calcium, meq/l	anorganisch fosfaat, mgP/100 ml	alkalische fosfatase, p-nitrofenolfosfaat eenheden
1	Cureum 65 pct	+	+	5 8	4 1	2.7
2	Ccreat 94 ml/min	+	+	6 6	4 6	4 0
3	Ccreat 132 ml/min	+	+	5 9	4 7	1 8
4	Ccreat 107 ml/min	+	—	5 2 tot 5 7	5 0	—
5	Ccreat 82 ml/min	?	?	5.0	4 8	1 9
6	Ccreat 116 ml/min	+	—	4 9	4 1	2 1
7	Ccreat 118 ml/min	+	±	4 9	5 7	3 8
8	—	?	?	—	—	2 0
9	Ccreat 93 ml/min	diabetes mellitus		5 1	5 4	5 8
10	Ccreat 73 ml/min	+	—	4 8	2 9	4 0
11	Ccreat 110 ml/min	+	+	5 3	3 8	2 5
12	Ccreat 127 ml/min	+	?	5 2	3 1	3 1
13	Ccreat 100 ml/min	?	?	4 3	4 3	5 1
14	Ccreat 125 ml/min	+	—	5 0	4 6	3 4
15	Ccreat 112 ml/min	—	—	5 1	3 9	1 3
16	Ccreat 106 ml/min	—	—	5 0	2 8	3 5
17	Ccreat 144 ml/min	+	+	4 8	6 3	2 6
18	Ccreat 125 ml/min	+	—	5 3	3 2	—
19	s g 1029	+	—	5 4	4 1	3 2
20	Ccreat 95 ml/min	+	±	4 4	3 8	7 7

TABEL 11 / (vervolg) Overzicht van enkele klinische en biochemische

<i>Patient</i>	<i>Leeftijd Geslacht</i>	<i>Schildklier</i>	<i>Oogsymp- tomen</i>	<i>Hart- frequentie per minuut</i>	<i>Bloeddruk, mm Hg</i>	<i>Grondstof- wisseling, pct</i>	<i>Aan eiwit gebonden jodium, µg/100 ml</i>
21	51 v	diffuus vergroot	neg.	112 a f	160/95	+35	—
22.	52 m	licht vergroot	neg.	120 a f.	190/90	+70	17.6
23	58 v	niet vergroot	neg.	180 a f.	170/110	+73	13.6
24.	58 v	vergroot nodeus	pos.	160 a f	180/100	+30	15.0
25.	63 v	licht vergroot	neg.	100 a f	160/80	+45	—
26.	63 v.	vergroot nodeus	neg.	120	265/0	+35	10.0
27.	66 v	licht diffuus vergroot	neg.	100	180/110	+20	10.1
28	68 m	retrosternaal struma	neg.	100	150/75	+42	11.0

Cureum en Ccreat = ureumclearance en endogene creatinine clearance, s.g. = soortelijk gewicht urine, a f = atriumfibrilleren

volumen bedroeg 2 tot 3 liter per etmaal met soortelijke gewichten tussen 1002 en 1012. Het hemoglobinegehalte bedroeg 13.6 g/100 ml.

De patiënte werd onderworpen aan een concentratieproef volgens het in hoofdstuk II beschreven voorschrift. Het soortelijk gewicht en de berekende osmolariteit van de urine stegen slechts tot resp. 1018 en 510 mosmol/l. Hierbij steeg het natriumgehalte van het plasma met 10 meq/l (figuur 25). Na inspuiting van 5 eenheden vasopressine tannaat in olie werd een hoogste soortelijk gewicht in de urine gevonden van 1011, de hoogste berekende osmolariteit bedroeg slechts 333 mosmol/l (tabel 10). Evenals bij de eerste patiënt bleek het patroon van de waterdiurese gestoord en niet herstelbaar door toediening van cortison (figuur 24).

Tijdens behandeling met propylthiouracil daalde de grondstofwisseling in de loop van drie weken tot een normale waarde (+3 en -3 pct). Het cholesterolgehalte van het plasma steeg van 230 tot 290 mg/100 ml, het calciumgehalte daalde tot 5.0 meq/l. De urineproductie schommelde tussen 1.5 en 3 liter per etmaal met soortelijke gewichten tussen 1002 en 1010. Na voorbereiding met jodium werd, 6 weken na opname, subtotale strumectomie verricht. Weer twee weken later werd een geheel normale antidiuretische reactie gezien na toediening van vasopressine tannaat in olie (tabel 10). Het patroon van de waterdiureseproef bleek nu ook normaal geworden (figuur 24).

bevindingen bij 28 lijdens aan hyperthyreoidie.

	<i>Nierfunctie</i>	<i>Dorst</i>	<i>Polyurie</i>	<i>Plasma</i>		
				<i>calcium, meq/l</i>	<i>anorganisch fosfaat, mgP/100 ml</i>	<i>alkalische fosfatase, p-nitrofenolfosfaat eenheden</i>
21.	Cureum 56 pct	?	?	—	—	1.9
22.	Ccreat. 110 ml/min	+	—	4.6	4.5	1.2
23.	Ccreat. 130 ml/min	—	—	5.0	3.6	—
24.	Ccreat. 6.9 mg/l	?	?	—	—	—
25.	Ccreat. 125 ml/min	—	—	5.1	3.4	2.8
26.	s.g. 1030	?	?	—	—	3.3
27.	Ccreat. 85 ml/min	—	—	4.9	3.8	0.5
28.	Ccreat. 123 ml/min	—	—	4.9	3.0	2.5

Een 40-jarige man (patient met nummer 3) klaagde sedert 3 weken over prikkelbaarheid, hartkloppingen en moeheid. Hij dronk 8 tot 9 glazen melk en water meer dan tevoren en moest 's nachts twee maal urineren. Hij was in 3 weken 7 kg vermagerd. Hij maakte bij opname een duidelijke hyperthyreotische indruk. De hartsverking was regelmatig met een frequentie van 120/min. De bloeddruk bedroeg 170/80/0 mm Hg. Boven de arteria femoralis was een dubbelgeruis van Duroziez hoorbaar. De circulatietijd (MgSO₄) bedroeg 6 sec. De schildklier was niet duidelijk vergroot, er waren geen vaatgeruisen te horen. Er was een lichte exophthalmus met een positief symptoom van von Graefe. De grondstofwisseling was verhoogd tot +75 pct, het plasmagehalte van het aan eiwit gebonden jodium tot 24,6 µg/100ml. Er was geen glucosurie. De ureumclearance bedroeg 88 pct, de endogene creatinineclearance 132 ml/min. Het calciumgehalte van het plasma bedroeg 5.9 meq/l, het anorganisch fosfaatgehalte 4.7 mg P/100 ml. Een 24-uurs urineportie bevatte in totaal 845 mg calcium. De urineproductie schommelde tussen 1800 en 3400 ml per etmaal, de soortelijke gewichten lagen tussen 1005 en 1009. Het hemoglobinegehalte bedroeg 14.9 g/100 ml.

Bij een concentratieproef werd een hoogste soortelijk gewicht in urine bereikt van 1015, de hoogste osmolaliteit bedroeg 525 mosmol/kg water. De bepalingen in het plasma tijdens deze concentratieproef mislukten. Daarom werd het onderzoek herhaald, 15 dagen na het begin van de behandeling met thiamazol en fenobarbital. Het calciumgehalte van het plasma bedroeg toen 5.4 meq/l, het anorganisch fosfaatgehalte 5.4 mg P/100 ml, de grondstofwisseling + 62 pct. De polyurie was onveranderd aanwezig. Deze concentratieproef is afgebeeld in figuur 26. Het hoogste soortelijke gewicht van de urine bedroeg 1016, de hoogste osmolaliteit wederom 525 mosmol/kg water. De stijgingen van het natriumgehalte en van de osmolaliteit

TABEL 12A / Overzicht van de bevindingen bij concentratieproeven bij 21 lijd-
ders aan hyperthyroidie (urine en lichaamsgewicht).

Patient nummer	Soortelyk gewicht urine in portie		Berekende osmolariteit, mosmol/l, in portie		Osmolaliteit, mosmol/kg water, in portie		Uitscheiding osmolen, mosmol/ 6 uur, in portie		Δ lichaams- gewicht, kg
	V	VI	V	VI	V	VI	V	VI	
2.	1013	1018	428	471	—	—	—	—	—
3.	1015	1016	442	469	435	525	218	330	—5.2
4	1019	1023	594	695	655	774	220	216	—2.7
5	1015	1020	563	654	—	—	—	—	—4.2
6.	1022	1021	600	644	—	—	—	—	—3.3
7.	1017	1019	484	523	510	560	102	207	—2.7
8	1019	1017	—	—	790	770	188	146	—3.1
9	1023	1017	734	720	—	—	—	—	—1.9
10.	1018	1017	565	608	655	635	117	117	—2.2
11	1022	1024	648	632	815	775	159	112	—2.6
12.	1020	1020	703	647	775	730	290	230	—3.4
13	1019	1019	—	—	620	618	112	123	—2.9
14	1030	1027	978	981	1125	1120	214	190	—2.8
16.	1022	1025	—	—	890	960	206	125	—2.6
17.	—	1026	841	919	865	955	168	146	—3.5
18.	1032	1030	—	—	1060	1085	159	143	—3.0
20.	1028	1031	856	922	1050	1185	137	125	—2.4
22.	1030	1030	812	880	850	—	162	—	—3.2
23	1024	1021	—	—	1000	990	163	142	—3.2
27.	1028	1030	—	—	920	985	92	68	—2.2
28.	1034	1029	—	—	1155	1170	195	165	—3.4

van het plasma bedroegen resp. 10 meq/l en 30 mosmol/kg water, het gewichts-
verlies bedroeg 5.2 kg. Het concentrerend vermogen bleek niet te herstellen door
toediening van vasopressinetannaat in olie. Onder invloed van deze stof steeg het
soortelyk gewicht van de urine slechts tot 1013. Bij deze patient bleek ook het pa-
troon van de waterdiurese gestoord. Er werd een hoogste diurese van 2.5 ml/min
bereikt, het laagste soortelyk gewicht in de urine bedroeg 1011, in 4 uur na het
drinken van 1000 ml water werd totaal 464 ml urine geproduceerd. Na langdurige
behandeling van de hyperthyroidie bleek zich het concentrerend vermogen geheel
te hebben hersteld (fig. 26). Het calciumgehalte van het plasma was toen ook
normaal: 4.8 meq/l.

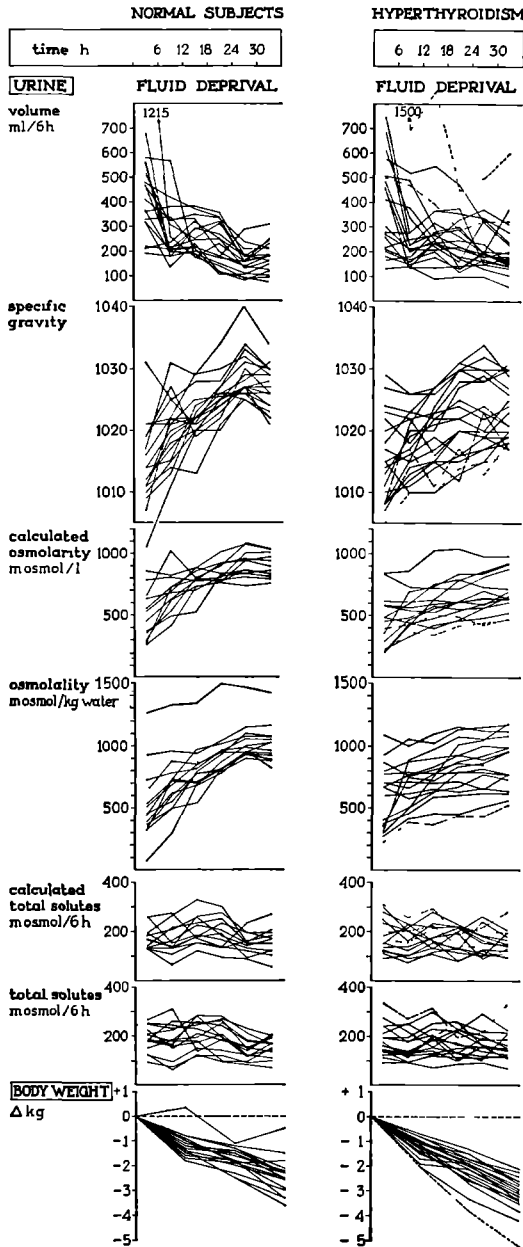
3. Hyperthyroidie zonder hypercalciemie; concentrerend vermogen

VOOR DE klinische gegevens van 25 lijd-ers aan hyperthyroidie uit het tweede
gedeelte van dit onderzoek zij verwezen naar tabel 11. Vermelding verdient, dat

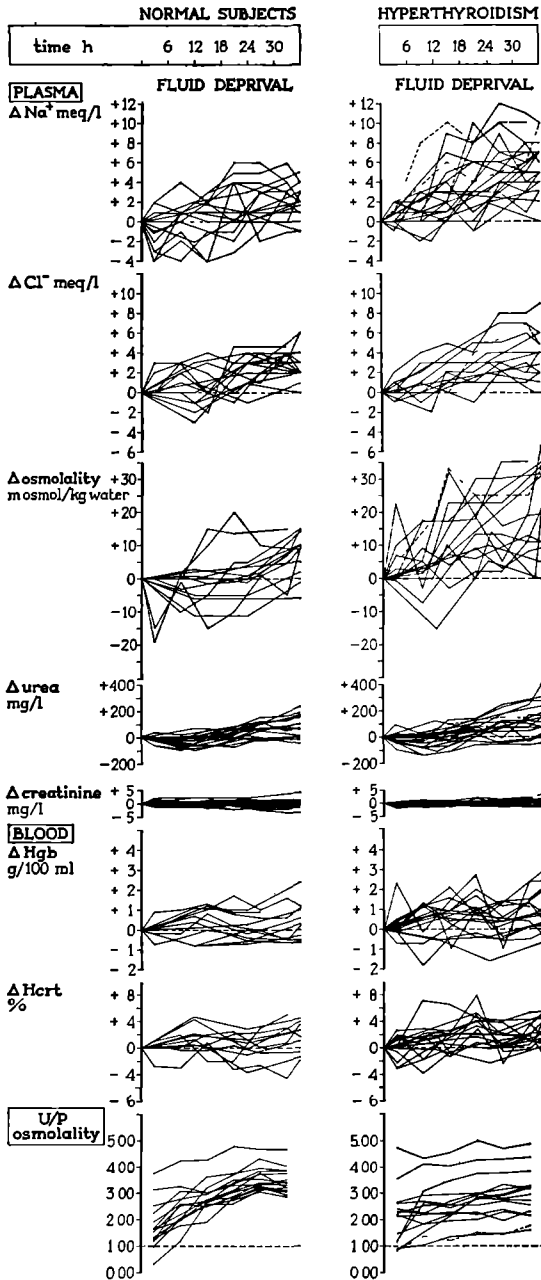
TABEL 12B / Overzicht van de bevindingen bij concentratieproeven bij 21 lijd-
ders aan hyperthyreoidie (bloed, plasma en osmotische U/P verhouding).

Patient nummer	ΔNa^+ , meq/l	ΔCl^- , meq/l	$\Delta\text{Osmolaliteit}$, mosmol/kg water	$\Delta\text{Hemoglobine}$, gr/100 ml	$\Delta\text{Hematocriet}$, pct	U/P <i>osm in portie</i>	
						V	VI
2.	+10	—	—	—	—	—	—
3.	+10	+5	+33	—	—	1 45	1 78
4	+10	+8	+35	+20	+55	1 96	2 31
5	+7	—	—	+11	+20	—	—
6	+8	—	—	+19	+40	—	—
7	+7	+6	+35	+03	+49	1 48	1 58
8	0	+1	+5	+29	+29	2 78	2 74
9	+6	—	—	+03	+14	—	—
10	+5	+2	+11	+02	+25	2 39	2 17
11	+5	+2	+19	—	—	2 70	2 56
12	+7	+9	+32	+08	+08	2 31	2 17
13	+5	+4	—	—02	—08	—	—
14	+3	0	+20	+1	+41	4 70	4 88
16	+7	+4	+31	—07	+02	2 80	2 95
17	+7	+4	+21	+08	+23	2 88	3 20
18*	+4	+6	+9	+1	+44	3 79	3 82
20	+5	+9	+34	+04	+13	2 96	3 27
22	+3	—	+10	+24	+52	2 84	—
23	+4	+2	+40	+05	+15	3 34	3 15
27	+7	+6	+11	—	—	3 15	3 26
28	+2	+3	0	+07	+14	4 30	4 38

bij enkele van deze patienten de hyperthyreoidie gepaard ging met tekenen van circulatoire insufficiëntie. Deze waren het duidelijkst bij de patiente met nummer 23. Zij had presacraal en pretibiaal oedeem, de centrale veneuze druk bedroeg R+7 cm. Het hart was naar beide zijden vergroot. Het röntgenologisch bepaald hartlongquotient bedroeg 19 · 29. De concentratieproef geschiedde toen de veneuze druk was gedaald tot R-5 cm en de patiente in 6 dagen 5 kg was afgevallen, tijdens behandeling met bedrust, zoutloos dieet en digoxine. Bij de patiente met nummer 20 bedroeg de centrale veneuze druk bij opneming R cm en bestond pretibiaal oedeem. Ook hier waren de verschijnselen van insufficiëntia cordis verdwenen toen de concentratieproef werd verricht. Bij de patiente met nummer 11 bestond slechts een spoor pretibiaal oedeem, terwijl tijdens de gehele klinische observatie een veneuze druk van omstreeks R-2 cm werd gevonden. Bij de genoemde drie patienten werd de concentratieproef verricht tijdens gebruik van een zoutloos dieet. Bij de patient met nummer 9 was, enkele weken voor de hyperthyreoidie werd ontdekt, tijdens narcose een myocardinfarct ontstaan. Hij toonde geen tekenen van insufficiëntia cordis en gebruikte tijdens de concentratieproef een vrij dieet.



Figuur 27. Vergelijking van de veranderingen in de samenstelling van de urine, in de uitscheiding van opgeloste bestanddelen en in het lichaamsgewicht tijdens concentratieproeven bij lijdende aan hyperthyreoidie en bij normale proefpersonen. De gestippelde lijnen geven waarnemingen weer bij patiënten met hypercalciemie.



Figuur 28. Vergelijking van de veranderingen in de samenstelling van het plasma en het bloed en in de osmotische U/P verhouding bij lijdende aan hyperthyreoidie en bij normale proefpersonen. De gestippelde lijnen geven waarnemingen weer bij patiënten met hypercalciemie.

TABEL 13A / Bevindingen bij herhaling van de concentratieproef bij 9 lijdens aan hyperthyreoidie, tijdens en na behandeling (urine en lichaamsgewicht).

Patient nummer	Soortelyk gewicht urine in portie		Berekende osmolariteit, mosmol/l, in portie		Osmolaliteit, mosmol/kg water, in portie		Alichaams-gewicht, kg	Grondstof-wisseling, pct
	V	VI	V	VI	V	VI		
1.	1025	1030	811	795	—	—	—0.5	0
3.	1036	1034	—	—	1210	1535	—1.8	
4.	1026	1026	736	753	925	890	—2.9	+5
7.	1020	1021	691	720	750	810	—3.4	+13
	1035	1033	1181	1197	1320	1335	—1.8	—9 (aan eiwit gebonden jodium gehalte 3.7 µg/100 ml)
10.	1022	1018	—	—	910	860	—2.4	+72 ¹
11.	1028	1024	838	839	880	820	—2.3	+11
12.	1028	1031	954	941	1055	1050	—2.5	+5
13.	1021	1020	627	678	675	740	—2.5	+20
17.	1027	1024	713	737	940	985	—2.9	+22

¹ Bij deze patiente was de bepaling van de grondstofwisseling onbetrouwbaar; Zij was klinisch duidelijk minder hyperthyreotisch, het lichaamsgewicht was gestegen van 56.1 tot—58.7 kg in de loop van een maand. Het cholesterolgehalte van het plasma was in dezelfde periode gestegen van 230 tot 290 mg/100 ml.

Inzicht in het concentrerend vermogen van de nieren werd in deze groep verkregen bij 23 patienten. Bij 19 van hen (patienten met nummers 4 t/m 13, 16 t/m 18, 20, 22, 23, 27 en 28) werden volledige concentratieproeven verricht. Bij 4 kon een normaal concentrerend vermogen worden aangenomen op grond van hoge soortelijke gewichten van de urine, hetzij spontaan (patienten met nummers 25 en 26, soortelijke gewichten resp. 1032 en 1030), hetzij na toediening van vasopressinetannaat in olie (patient met nummer 19, soortelijk gewicht 1029) of na 24 uur dorsten (patiente met nummer 15, soortelijk gewicht 1027, berekende osmolariteit 865 mosmol/l). Van de 19 verrichte concentratieproeven bleken 9 geheel normaal (patienten met nummers 14, 16 t/m 18, 20, 22, 23, 27 en 28). In de overige 10 concentratieproeven werd een lagere osmolaliteit, bij ontbreken hiervan een lagere berekende osmolariteit, gevonden, dan de laagste waarde, in de groep van proefpersonen zonder nierafwijkingen, die in hoofdstuk II werd beschreven. Een overzicht van de bevindingen bij alle verrichte concentratieproeven, ook die bij patienten met hypercalciemie, is gegeven in de tabellen 12A en 12B en in de figuren 27 en 28. Bij 7 patienten uit deze groep werd de concentratieproef herhaald tijdens of na behandeling van de hyperthyreoidie (nummers 4, 7, 10, 11, 12, 13 en 17). De

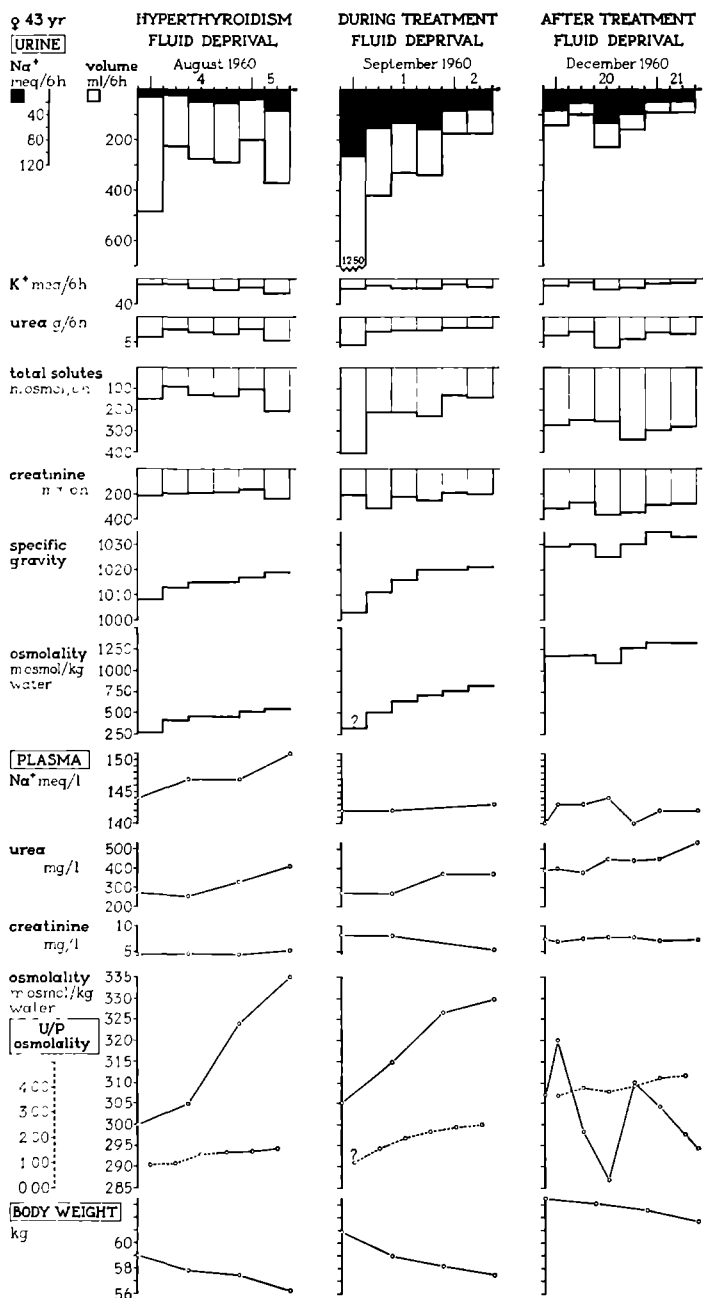
TABEL 13B / Bevindingen bij herhaling van de concentratieproef bij 9 lijdens aan hyperthyreoidie, tijdens en na behandeling (plasma en osmotische U/P verhouding).

Patient nummer	ΔNa^+ , meq/l	ΔCl^- , meq/l	$\Delta Osmolaliteit$, mosmol/kg water	$\Delta Hemoglobine$, gr/100 ml	$\Delta Hemato-$ criet, pct	U/P _{osm} in portie	
						V	VI
1.	+3	—	—	—0.5	+5	—	—
3.	0	+5	+15	+0.9	—4.8	4.60	4.82
4.	+1	+2	+10	—	—	3.82	3.12
7.	+1	0	+25	+1.1	+6.7	2.41	2.50
	+2	—1	—13	+0.8	+0.7	4.35	4.44
10.	+3	—	—3	—0.1	+0.7	3.38	2.86
11.	+7	+6	+17	—	—	3.06	2.86
12.	+3	+6	+9	—	—	3.39	3.44
13.	+6	+4	+20	+1.9	+4.5	2.24	2.58
17.	0	+5	+10	+0.1	+3.9	2.83	3.00

bevindingen bij deze concentratieproeven staan bijeen in de tabellen 13A en 13B. Een voorbeeld van het geleidelijk herstel van het concentrerend vermogen van de nieren, geïllustreerd aan drie concentratieproeven verricht bij de patiente met nummer 7, vindt men in figuur 29. Een nog niet volledig herstel werd gevonden bij de patiente met nummer 13, wier grondstofwisseling bij de tweede concentratieproef nog +20 pct bedroeg¹. Bij de overige 5 patienten uit de normocalciemische groep (patienten met nummers 4, 7, 10, 11 en 12) herstelde zich het concentrerend vermogen volledig. Bij de patiente met nummer 17, wier concentrerend vermogen voor de behandeling niet gestoord was, bleek het resultaat door de behandeling niet veranderd.

Vergelijking van de groepen patienten met een gestoord en een normaal concentrerend vermogen leert, dat de stoornis niet te correleren is met de ernst van de hyperthyreoidie, de leeftijd van de patient, de gevonden cardiovasculaire symptomen als verhoging van de polsdruk, de polsfrequentie en de aanwezigheid van atriumfibrilleren, de aan- of afwezigheid van aanvankelijke symptomen van circulatoire insufficiëntie of met de hoogte van het calciumgehalte van het plasma binnen de normale grenzen. Ook blijkt er geen relatie te bestaan met de uitscheiding van opgeloste bestanddelen via de urine of met de glomerulusfiltratie. Voor alle

¹ Noot bij de correctie: Enkele maanden later, toen deze patiente euthyreotisch was, bereikte zij in de laatste twee porties van een concentratieproef osmolaliteiten van de urine van resp. 1035 en 1065 mosmol/kg water.



Figuur 29. Vergelijking van de bevindingen bij drie concentratieproeven, verricht bij dezelfde patiënte (nummer 7) vóór, tijdens en na behandeling van de hyperthyreoidie.

opgesomde factoren komen vergelijkbare bevindingen in de beide groepen voor. Wel blijkt de stoornis van het concentrerend vermogen bij de drie patiënten, bij wie hypercalciemie werd gevonden, steeds ernstiger dan in de normocalciemische groep.

Belangwekkend waren de resultaten van een onderzoek naar de veranderingen in de gebruikte parameters voor de mate van dehydratie, die optrad tijdens de periode van vochtbeperking. Men vindt een overzicht en een statistische analyse¹ ervan in tabel 14.

Bij de statistische analyse werd gebruik gemaakt van de toets van Wilcoxon voor twee steekproeven (WABEKE en VAN EEDEN 1955). Het verschil tussen de groepen hyperthyreoidie met een gestoord concentrerend vermogen, onderzocht vóór en na behandeling, kon niet met deze toets worden geanalyseerd, omdat in beide groepen overwegend dezelfde patiënten voorkwamen. Hier werd de symmetrietoets van Wilcoxon (BENARD en VAN EEDEN 1956) toegepast op de 6 patiënten zonder hypercalciemie, die zowel voor als na behandeling onderzocht zijn (nummers 4, 7, 10, 11, 12 en 13).

Wanneer men een tweezijdige overschrijdingskans van 5 pct of minder aanneemt als voorwaarde voor het aanvaarden van een significant verschil tussen twee groepen, dan zijn uit de gevonden waarden voor P de onderstaande gevolgtrekkingen te maken:

[1] Het chloridegehalte van het plasma, het hemoglobinegehalte en de hematocriet geven geen significante verschillen aan tussen de onderzochte groepen. Blijkbaar zijn de verschillen in de teweeggebrachte waterdepletie te gering om, bij de nauwkeurigheid van de verrichte bepalingen van deze grootheden, significante resultaten te verkrijgen. De bevinding, dat het hemoglobinegehalte en de hematocriet geen geschikte dehydratieparameters zijn, lijkt in overeenstemming met de resultaten van BLACK c.s., besproken in paragraaf 2 van Hoofdstuk II.

[2] Geen van de gebruikte grootheden wijst een significant verschil in waterdepletie aan tussen de twee groepen lijders aan hyperthyreoidie resp. met een normaal en een gestoord concentrerend vermogen. Wel is er een significant verschil tussen de beide groepen lijders aan hyperthyreoidie enerzijds en de normale proefpersonen anderzijds. Voor de daling van het lichaamsgewicht bedragen de tweezijdige overschrijdingskansen resp. 4.4 en 2.8 pct, voor de stijging van het natriumgehalte van het plasma resp. 0.2 en 3.6 pct en voor de stijging van de osmolaliteit van het plasma resp. 0.2 en 3.6 pct. Blijkbaar is het extra waterverlies, dat optreedt ten gevolge van de stoornis van het concentrerend vermogen, te gering om door de onderzochte grootheden te worden aangegeven. Merkwaardig is, dat bij alle lijders aan hyperthyreoidie de dehydratie tijdens de concentratieproeven groter is dan bij normale proefpersonen. Ook bij een intact concentrerend vermogen van de nier leidt hyperthyreoidie blijkbaar tot een groter waterverlies uit anderen hoofde. Men

¹ Deze statistische analyse is verricht in samenwerking met het Instituut voor toegepaste wiskunde der R.K. Universiteit, onder leiding van de heer Ph. van Elteren.

TABEL 14 / Overzicht over de veranderingen in enkele parameters voor

	Groep ¹	Groep II ¹	Groep III ¹	Groep IV ¹
<i>lichaamsgewicht, kg</i>				
aantal waarnemingen	10	9	9	17
gemiddelde	-2.9	-2.9	-2.2	-2.3
spreadingsbreedte	-1.9/-4.2	-2.2/-3.5	-0.5/-3.4	-0.5/-3.6
<i>Na⁺ plasma, meq/l</i>				
aantal waarnemingen	10	9	9	19
gemiddelde	+6	+4.7	+2.9	+2.6
spreadingsbreedte	0/+10	+2/+7	0/+7	-1/+7
<i>Cl⁻ plasma, meq/l</i>				
aantal waarnemingen	7	8	7	15
gemiddelde	+4.6	+4.3	+3.1	+3.2
spreadingsbreedte	+1/+9	0/+9	-1/+6	0/+6
<i>osmolaliteit plasma, mosmol/kg water</i>				
aantal waarnemingen	6	9	8	15
gemiddelde	+23	+20	+7	+8.4
spreadingsbreedte	+5/+35	+9/+40	-13/+20	-6/+17
<i>hemoglobine, gr/100 ml</i>				
aantal waarnemingen	9	8	6	12
gemiddelde	+1.0	+0.8	+0.7	+0.4
spreadingsbreedte	-0.2/+2.9	-0.7/+2.4	-0.5/+1.9	-0.6/+2.4
<i>bematocriet, pct</i>				
aantal waarnemingen	9	8	6	12
gemiddelde	+2.6	+2.5	+2.1	+2.0
spreadingsbreedte	-0.8/+5.5	+0.2/+5.2	-4.8/+6.7	-1.9/+4.6

¹ Groep I lijders aan hyperthyreoidie met gestoord concentrerendvermogen (tabellen 12A en 12B van nummer 4 t/m nummer 13)

Groep II. lijders aan hyperthyreoidie met normaal concentrerend vermogen (tabellen 12A en 12B van nummer 14 t/m nummer 28)

is geneigd hiervoor de verhoogde perspiratio insensibilis verantwoordelijk te stellen. Wanneer men met VERNEY de hypertonie van het plasma beschouwt als prikkel voor de vorming van geconcentreerde urine, dan is het deste merkwaardiger, dat een gedeelte van de lijders aan hyperthyreoidie een onvoldoend hoge osmolaliteit van de urine vormde tijdens vochtbeperking.

[3] De groep behandelde lijders aan hyperthyreoidie verschilt niet significant van de normale proefpersonen.

dehydratie in de loop van de verrichte concentratieproeven.

<i>Eenzijdige overschrijdingskansen (P)</i>				
<i>Groep I vs II</i>	<i>Groep I vs IV</i>	<i>Groep II vs IV</i>	<i>Groep I vs III</i>	<i>Groep III vs IV</i>
> 0.5	0.022	0.014	0.078	0.421
0.123	0.001	0.018	0.094	0.440
0.322	0.274	0.184		0.460
> 0.5	< 0.001	0.018	0.031	0.472
0.463	0.121	0.258		0.274
0.463	> 0.5	0.421		0.412

Groep III: herhaalde concentratie proeven bij lijders aan hyperthyreoidie met gestoord concentrerend vermogen tijdens en na behandeling (tabellen 13A en 13B nummer 1 t/m 13).

Groep IV: normale proefpersonen (tabellen 1A en 1B).

[4] Vergelijking van de normocalciemische patienten met een gestoord concentrerend vermogen vóór en na behandeling geeft wel lage overschrijdingskansen, echter geen significante verschillen. Voor de stijging van de osmolaliteit van het plasma werd een tweezijdige overschrijdingskans van 6 pct gevonden, voor de gewichtsdaling en de stijging van het natriumgehalte van het plasma bedroegen de overschrijdingskansen resp. 17 en 19 pct. Het is niet onmogelijk, dat bij een groter aantal paarsgewijze waarnemingen wel significante verschillen gevonden zouden zijn.

TABEL 15 / Invloed van toediening van vasopressine tannaat in olie op de concentratie van de urine bij lijdens aan hyperthyreoidie.¹

<i>Patient nummer</i>	<i>Hoogste soortelyk gewicht</i>	<i>Hoogste berekende osmolariteit mosmol/l</i>	<i>Hoogste osmolaliteit mosmol/kg water</i>
2	1010 (1018)	333 (471)	—
3.	1013 (1016)	—	—
5	1021 (1020)	—	—
10	1022 (1017)	—	785 (655)
14	1031 (1030)	878 (981)	—
15.	1033	1030	—
19.	1025	—	—
22.	1029 (1030)	913 (880)	1025 (850)

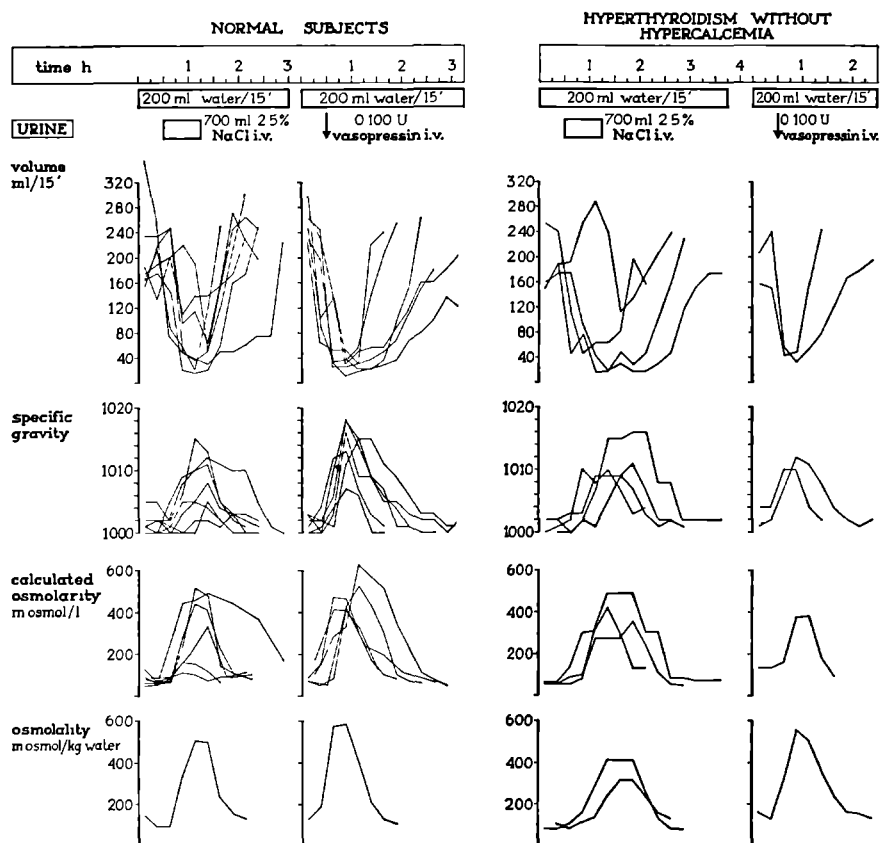
¹ De getallen tussen haakjes geven het resultaat van concentratieproeven bij dezelfde patienten.

[5] Bij de nauwkeurigheid van de gebruikte methoden blyken de osmolaliteit van het plasma, het natriumgehalte van het plasma en het lichaamsgewicht, in de aangegeven volgorde, de beste grootheden om lichte dehydratie vast te stellen.

In verband met de natriumdiurese, die optrad bij de patient met nummer 1 (zie figuur 22) na het beëindigen van de concentratieproef, is in paragraaf 2 van dit hoofdstuk de mogelijkheid overwogen, dat de gevonden hypernatriemie niet alleen door waterverlies maar ook door retentie van natrium(chloride) als gevolg van circulatoire insufficiëntie zou kunnen zijn veroorzaakt. De vraag rijst in hoeverre, ook bij de patienten uit deze paragraaf, de hypertonie van het plasma, optredend in de loop van de concentratieproeven, het gevolg kan zijn van circulatoire insufficiëntie. Omdat geen balans-onderzoek werd verricht is deze vraag niet exact te beantwoorden. Het is echter opvallend, dat bij de patienten, wier concentratieproeven geschieden tijdens een zoutloos dieet (patienten met de nummers 11, 20 en 23), een belangrijke stijging van de osmolaliteit van het plasma werd gevonden. Deze was niet minder dan die van patienten tijdens een vrij dieet wat betreft het zoutgehalte. De patiente met nummer 20 had bij voorbeeld een natriumuitscheiding in de eerste portie van de concentratieproef van 4.6 meq/6 uur, in de laatste portie van 0.6 meq/6 uur. Desondanks steeg de osmolaliteit van het plasma van 333 tot 367 mosmol/kg water, het natriumgehalte van 135 tot 140 en het chloridegehalte van 97 tot 106 meq/l. Uit tabel 12B blykt ook een duidelijke hypertonie van het plasma bij de patienten met de nummers 11 en 23. Ook zonder de mogelijkheid van extra retentie van een belangrijke hoeveelheid natrium(chloride) kan blykbaar tijdens concentratieproeven hypertonie van het plasma optreden. Een tweede argument tegen belangrijke extra retentie van natrium(chloride) als oorzaak van hypertonie van het plasma is het feit, dat de gewichtsdaaling bij de patienten met

een zoutloos dieet niet groter bleek, dan die bij een vrij dieet wat betreft het zoutgehalte (tabel 12A). Overigens werd in paragraaf 2 van hoofdstuk II reeds naar voren gebracht, dat het optreden van hypernatriemie tijdens dehydratie wijst op een opofferen van de osmoregulering ten gunste van de handhaving van het circulerend volumen. In deze zin zou men liever spreken over hypertonie ter voorkoming van daling van het circulerend volumen dan over hypertonie ten gevolge van circulatoire insufficiëntie.

Bij 8 lijders aan hyperthyreoidie (patienten met nummers 2, 3, 5, 10, 14, 15, 19 en 22) werd de invloed van het langwerkende vasopressinetannaat in olie op de osmolaliteit van de urine nagegaan. De gegevens staan bijeen in tabel 15. Hoewel het aantal waarnemingen gering is, bereikte de osmolaliteit van de urine, hetzij rechtstreeks gemeten, hetzij benaderend bepaald aan het soortelijk gewicht of de berekende osmolaliteit, waarden rond de hoogste waarden, die tijdens concentratie-



Figuur 30. Vergelijking van de bevindingen bij Carterproeven, verricht bij lijders aan hyperthyreoidie, met de bevindingen bij normale proefpersonen. Let op het ontbreken van een verschil tussen de twee onderzochte groepen.

TABEL 16 / Bevindingen bij Carterproeven bij 4 lijdens aan hyperthyreoidie.

Patient nummer	Vóór 2.5 pct NaCl				
	diurese, ml/min	soortelijk gewicht	berekende osmolariteit, mosmol/l	osmolaliteit, mosmol/ kg water	Na ⁺ , meq/l
5.	16.0	1000	65	—	140
6.	10.7	1002	59	—	139
10.	12.6	1000	—	105	—
22.	12.5	1002	53	80	138

proeven werden bereikt. Deze bevinding pleit tegen de opvatting, dat de stoornis van het concentrerend vermogen bij hyperthyreoidie te wijten zou zijn aan een relatief te lage vasopressinespiegel.

Deze opvatting wordt verder onwaarschijnlijk door de bevindingen bij Carterproeven, verricht volgens de in Hoofdstuk II beschreven methode bij 4 lijdens aan hyperthyreoidie zonder hypercalciemie, waarvan drie een gestoord concentrerend vermogen hadden (nummers 5, 6, 10 en 22). Men vindt ze verzameld in tabel 16 en figuur 30. De anti-diuretische reacties bij de patienten waren niet geringer dan die bij de normale proefpersonen (figuur 30). Men zou uit deze bevinding de conclusie kunnen trekken, dat de stoornis van het concentrerend vermogen bij hyperthyreoidie niet berust op een verminderde functie van de neurohypofyse en evenmin op een versnelde afbraak van circulerend vasopressine.

Het lijkt dus waarschijnlijk, dat de stoornis van het concentrerend vermogen bij hyperthyreoidie berust op een in de nier zelf gelocaliseerd onvermogen om de hoogste anti-diurese tot stand te brengen. Waar de creatinineclearance van de onderzochte patienten niet verlaagd is en er geen aanwijzingen bestaan voor de aanwezigheid van een verhoogde uitscheiding van opgeloste bestanddelen via de urine komen – in het licht van de moderne opvattingen over de mechanismen van de renale osmoregulering – als mogelijke oorzaken in aanmerking een relatieve vermindering van de niermerghypertonie, een verminderde doorlaatbaarheid van de verzamelbuiswand voor water onder invloed van circulerend vasopressine of een combinatie van beide mogelijkheden. Deze mogelijkheden komen in Hoofdstuk V nader ter sprake.

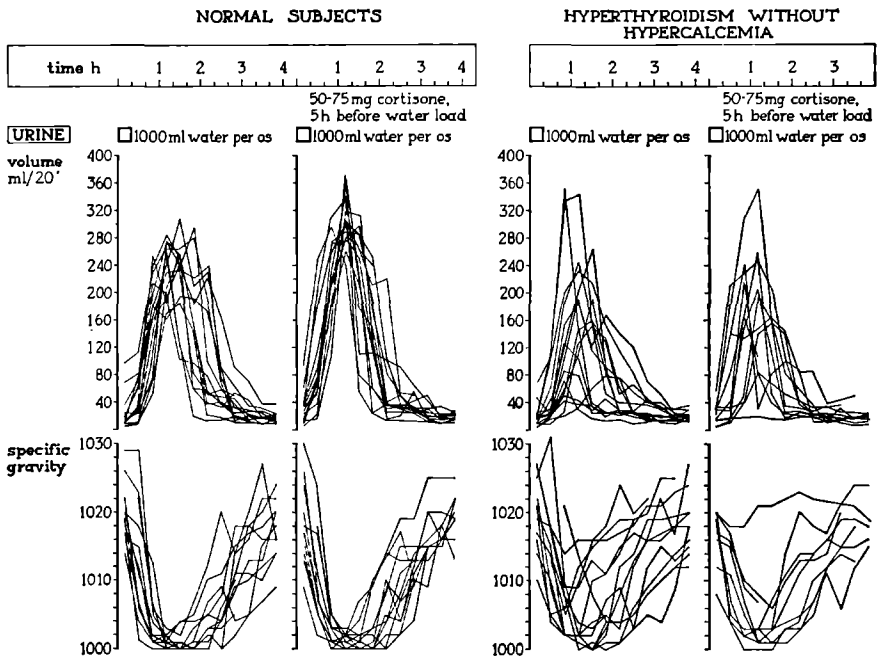
4. Hyperthyreoidie zonder hypercalciemie; water-uitscheidend vermogen

BIJ 16 lijdens aan hyperthyreoidie met een niet verhoogd calciumgehalte van het plasma werden waterdiureseproeven verricht volgens de in Hoofdstuk II beschreven methode. Een overzicht van de waterdiureseproeven zonder voorafgaande toe-

Na 2.5 pct NaCl

<i>laagste diuresis, ml/min</i>	<i>hoogste soortelijk gewicht</i>	<i>hoogste berekende osmolariteit, mosmol/l</i>	<i>hoogste osmolaliteit, mosmol/kg water</i>	<i>duur anti-diuresis, min</i>	<i>Na⁺ plasma, meq/l</i>
3.0	1010	299	—	75	142
1.0	1016	504	—	120	152
7.6	1009	—	340	45	—
1.0	1009	273	419	120	142

diening van cortison (nummers 2 t/m 6, 14, 15, 17, 19, 20 t/m 22 en 24 t/m 26) vindt men in tabel 17A. De proeven na voorafgaande toediening van cortison vindt men verzameld in tabel 17B (nummers 4 t/m 6, 10, 14, 15, 17, 19, 22, 24 t/m 26). Een overzicht van alle verrichte waterdiureseproeven bij onbehandelde lijders aan



Figuur 31. Vergelijking van de bevindingen tijdens waterdiureseproeven, verricht bij lijders aan hyperthyreoidie en bij normale proefpersonen. Let op het overwegend gestoorde patroon bij de lijders aan hyperthyreoidie en op het uitblijven van herstel na voorafgaande toediening van cortison.

TABEL 17A / Overzicht over de bevindingen bij waterdiureseproeven bij lijders aan hyperthyreoidie (vóór behandeling van de hyperthyreoidie en zonder voorafgaande toediening van cortison).

<i>Patient nummer</i>	<i>Soortelyk gewicht in portie 1</i>	<i>Hoogste diurese ml/min</i>	<i>Laagste soortelyk gewicht</i>	<i>portie, waarin hoogste diurese</i>	<i>portie, waarin laagste soortelyk gewicht</i>	<i>totale urineproductie in 4 uur, volgend op drinken van water</i>
1.	—	4.0	—	2	—	—
2.	1009	3.0	1005	3	3	178
3.	1009	2.5	1011	5	5	464
4.	1021	3.9	1004	6	6	481
5.	1016	4.3	1005	3	2	417
6.	1022	6.3	1002	3	3	464
10.	1010	11.6	1000	4	5	1305
11.	1016	12.2	1000	4	5	927
12.	1010	5.1	1004	4	4	—
14.	1027	2.5	1009	3	3	342
15.	—	17.5	1003	4	4	836
17.	1021	17.2	1002	4	4	1231
19.	1019	2.1	1014	3	3	351
20.	1022	9.3	1002	4	4	763
21.	1027	9.5	1000	4	4	933
22.	1013	3.5	1000	3	5	212
24.	1014	13.2	1000	5	5	735
25.	1027	8.0	1005	5	5	750
26.	1025	7.6	1000	5	5	609

hyperthyreoidie zonder hypercalciemie is gegeven in figuur 31. Wanneer men de hoogste diurese als criterium beschouwt, blijken 10 van de onderzochte 16 normocalciemische patienten een gestoorde waterdiureseproef te hebben. Hierbij lijkt ten onrechte gerangschikt de patiente met nummer 20, wier hoogste diurese van 9.3 ml/min slechts 0.1 ml/min onder de normale spreidingsbreedte valt, temeer waar de totale uitscheiding in 4 uur bij deze patiente ruim binnen de spreidingsbreedte van de normale proefpersonen valt. Dit laatste geldt trouwens ook voor twee andere patienten met een te lage maximale diurese (nummers 25 en 26). Veiligheidshalve zij daarom aangenomen, dat bij 7 van de 16 onderzochte normocalciemische patienten de waterdiureseproef, zonder voorafgaande toediening van cortison, gestoord bleek. Vier van hen behoren in de groep, bij wie een gestoord concentrerend vermogen was gevonden (nummers 4 t/m 6 en 12), terwijl de overblijvende drie een normaal concentrerend vermogen van de nieren hadden (nummers 14, 19 en 22).

De stoornis van de waterdiureseproef blijkt dus niet samen te hangen met die in het concentrerend vermogen van de nieren. Er was evenmin een duidelijke cor-

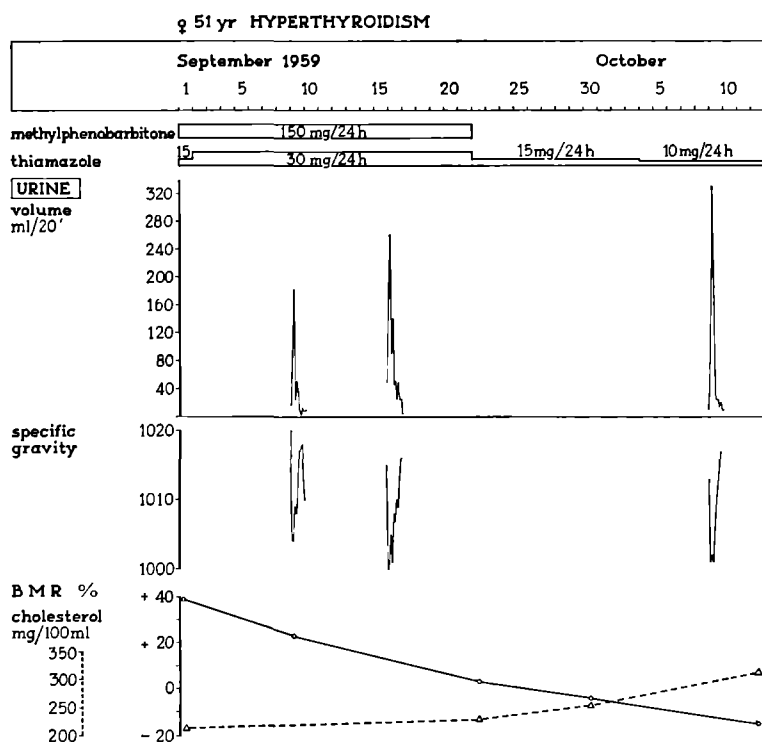
TABEL 17B / Overzicht over de bevindingen bij waterdiureseproeven bij lijders aan hyperthyreoidie (vóór behandeling van de hyperthyreoidie en na voorafgaande toediening van cortison).

<i>Patient nummer</i>	<i>Soortelyk gewicht in portie 1</i>	<i>Hoogste. diurese, ml/min</i>	<i>Laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Portie, waarin hoogste diurese</i>	<i>Portie, waarin laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Totale urineproductie in 4 uur, volgend op het drinken van water</i>
1.	—	3.2	—	3	3	—
2.	1006	5.8	1001	3	3	—
4.	1020	1.0	1018	2	4	202
5.	1017	4.2	1006	4	5	459
6.	1019	10.8	1002	4	4	533
10.	1018	12.3	1000	5	4	1206
14.	1020	8.3	1007	3	4	723
15.	—	13.0	—	4	—	—
17.	1020	17.5	1001	4	4	1229
19.	1018	8.2	1003	5	3	1019
22.	1018	12.0	1001	3	5	—
24.	1012	10.3	1001	4	4	677
25.	—	9.7	1000	4	5	737
26.	1016	7.8	1001	5	4	602

relatie met de ernst van de hyperthyreoidie. Als voorbeeld moge dienen een vergelijking van de patienten met de nummers 17 en 19. Zij hadden een vergelijkbaar ernstige hyperthyreoidie (aan eiwit gebonden jodiumgehalte resp. 17.6 en 17.7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, grondstofwisselingen + 40 en + 60 pct) en behaalden maximale diureses van resp. 17.2 en 2.1 ml/min. De totale urinevolumina in 4 uur bedroegen resp. 1231 en 351 ml! Men zou zich kunnen afvragen of het niveau van de perspiratio insensibilis mogelijk een rol speelt bij de stoornis van de waterdiureseproef. Aanwijzingen hiervoor zijn te ontleen aan een vergelijking van de mate van dehydratie tijdens concentratieproeven met de stoornis tijdens waterdiureseproeven. Van twee patienten met een normaal waterdiuresepatroon werden volledige concentratieproeven verricht (nummers 10 en 11). Hun lichaamsgewicht daalde met resp. 2.2 en 2.6 kg. De stijgingen van de osmolaliteit van het plasma bedroegen resp. 11 en 19 mosmol/kg water, die van het natriumgehalte van het plasma bij beide patienten 5 meq/l. Volledige concentratieproeven werden verricht bij 7 patienten bij wie de waterdiureseproef gestoord bleek (nummers 4 t/m 6, 12, 14, 17 en 22). De gewichtsdaaling in deze groep was steeds groter dan 2.6 kg (2.7 tot 4.2 kg).

TABEL 18 / Overzicht van de bevindingen bij herhaling van waterdiureseproeven bij lijders aan hyperthyreoidie tijdens en na behandeling van de hyperthyreoidie.

<i>Patient nummer</i>	<i>Soortelyk gewicht portie I</i>	<i>Hoogste diurese, ml/min</i>	<i>Laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Portie, waarin hoogste diurese</i>	<i>Portie, waarin laagste soortelyk gewicht</i>	<i>Totale urineproductie in 4 uur, volgend op het drinken van water</i>
1.	—	9.5	—	3	—	—
2.	—	15.0	—	4	—	—
4.	1008	12.4	1001	5	5	1551
11.	1014	12.7	1001	4	4	1321
12.	1016	15.8	1001	5	4	1457
14.	1021	14.5	1001	4	4	1012
22.	1014	10.5	1000	4	5	859



Figuur 32. Vergelijking van drie waterdiureseproeven, verricht bij eenzelfde patiente in de loop van de behandeling van de hyperthyreoidie (patiente met nummer 21).

Bij de patient met nummer 22 steeg de osmolaliteit van het plasma met slechts 10 mosmol/kg water, bij de overige patienten werden stijgingen boven 19 mosmol/kg water (20 tot 35 mosmol/kg water) gevonden. Bij de patienten met nummers 14 en 22 steeg het natriumgehalte van het plasma met slechts 3 meq/l, bij de overige patienten met een gestoorde waterdiureseproef bleek de stijging groter dan 5 meq/l (7 tot 10 meq/l). De concentratieproeven van de patienten met een gestoorde waterdiureseproef lijken dus te wijzen op een relatief groot waterverlies tijdens dorsten. Op grond hiervan zou men bij hen een hoger niveau van de perspiratio insensibilis kunnen aannemen. Overigens is het bij ieder onderzoek van het wateruitscheidend vermogen moeilijk om de invloed van emotionele antidiurese uit te schakelen. Dit geldt zeer zeker voor de emotioneel labiele lijders aan hyperthyreoïdie.

Tegen verklaring van het gestoorde waterdiuresepatroon door relatieve bijnierschorsinsufficiëntie pleit het feit, dat slechts bij twee patienten (nummers 6 en 22) een duidelijke verbetering van het waterdiuresepatroon optrad na voorafgaande toediening van cortison, terwijl bij geen van beiden het patroon gelijk werd aan dat van normale proefpersonen. Bovendien blijkt uit de tabellen 17A en 17B en uit figuur 31, dat het maximum van de waterdiurese niet later kwam dan bij normale proefpersonen, terwijl bij bijnierschorsinsufficiëntie juist een vertraagde uitscheiding van gedronken water wordt gezien.

Tabel 18 geeft een overzicht van de verrichte waterdiureseproeven na behandeling van de hyperthyreoïdie. Van de 5 patienten zonder hypercalciëmie hadden vier tevoren een gestoorde waterdiureseproef (nummers 4, 12, 14 en 22). Bij al deze patienten bleek het patroon van de waterdiurese normaal geworden te zijn. Bij één patiente (nummer 21) werden drie waterdiureseproeven verricht in de loop van de behandeling van de hyperthyreoïdie. Deze zijn weergegeven in fig. 32. Het wateruitscheidend vermogen van de nieren lijkt zich tijdens de behandeling geleidelijk te herstellen.

HOOFDSTUK IV

BESCHOUWINGEN OVER HET VERBAND TUSSEN SCHILDKLIJER- EN NIER- FUNCTIE NAAR AANLEIDING VAN LITERATUURGEGEVENS

1. *Inleiding*

DE in hoofdstuk III beschreven stoornissen van de renale osmoregulering bij hyperthyreoidie doen vragen rijzen, die geleid hebben tot een onderzoek van de literatuur.

De eerste vraag die opkomt is, in hoeverre de beschreven verschijnselen in de literatuur kunnen worden teruggevonden. Een gericht onderzoek naar het vermogen van de nieren bij hyperthyreoidie om hypertone urine te vormen, hebben wij in de literatuur niet gevonden. Daarom leek het gewenst om de literatuur vanuit verschillende aspecten van het vraagstuk te bestuderen.

Allereerst is jarenlang onderzoek verricht over een diuretische werking van schildklierpreparaten en van de schildklierfunctie zelf, echter niet zozeer in verband met de functie van de nier als wel met die van de hypofyse.

Verschiedende aspecten van de nierfunctie bij hyperthyreoidie zijn bestudeerd; merkwaardigerwijze is hierbij het concentrerend vermogen niet onderzocht; enkele studies over de reactie van de nier op exogeen vasopressine staan het dichtst bij het probleem van dit onderzoek; zij hebben echter niet tot eensluidende conclusies geleid.

Hypercalciemie kan, ongeacht haar oorzaak, aanleiding geven tot nierfunctiestoornissen en wel soms tot overwegende of zelfs uitsluitende beperking van het concentrerend vermogen van de nieren. Hyperthyreoidie gaat als regel gepaard met stoornissen van de calciumhuishouding, zij het zelden met hypercalciemie. In dit verband is in de volgende beschouwingen een bespreking opgenomen, zowel van het verband tussen hypercalciemie en nierfunctie, als van de afwijkingen in de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie.

Op zoek naar beschrijvingen van ziektebeelden, verwant aan dat van onze eerste patient, hebben wij bovendien enerzijds de gevallen van hyperthyreoidie met hypercalciemie opgezocht in de literatuur, anderzijds aandacht geschonken aan literatuurgegevens omtrent de zogenaamde thyreotoxische storm.

De stoornissen in de renale osmoregulering bij normocalciemische hyperthyreoidie tonen verwantschap met enkele stoornissen op dit gebied door andere oorzaken. Het lijkt belangwekkend om te overwegen of en in hoeverre deze verwante beelden gezichtspunten kunnen leveren ter verklaring van de in ons onderzoek gevonden verschijnselen.

Dit hoofdstuk is gewijd aan een overzicht van de hierboven in grote lijnen aangegeven literatuur.

2. Het diuretische effect van de schildklierfunctie en van toediening van schildklierpreparaten

REEDS uit het einde van de vorige eeuw dateren mededelingen over een diuretische werking van schildklierpreparaten. Een jaar na het voorstel van HORSLEY om myxoedeem te behandelen door inplantering van dierlijke schildklieren, verscheen een mededeling van FENWICK (1891), getiteld *'The diuretic action of fresh thyroid juice'*, waaruit de volgende zinsneden geciteerd mogen worden *'I rubbed the glary secretion of the thyroid gland into the subcutaneous tissue. I was greatly surprised next day to find that the amounts of urine had increased from 20 to 50 ounces per diem'*. In oudere handboeken (bijv. KOCHER in KRAUS en BRUGSCH 1919, pag. 772) en in verschillende publicaties (bv. SWANN 1939 WILLIAMS 1955, pag. 136) vindt men polyurie en polydipsie vermeld als bekende symptomen van hyperthyreoidie.

Enkele waarnemingen, met name die van EPPINGER uit 1917 en die van VON HANN uit 1918, hebben het onderzoek naar de diuretische werking van schildklierpreparaten zeer gestimuleerd.

EPPINGER heeft in 1917 waarnemingen gepubliceerd over de diuretische werking van schildklierpreparaten bij patienten met oedemen. Zijn, bijna modern gedocumenteerde, resultaten, zowel bij het nefrotische syndroom als bij oedemen van cardiale herkomst, zijn nu nog indrukwekkend. Het effect van schildklierpreparaten bij het nefrotische syndroom doet denken aan de werking van bijnierschorssteroiden bij deze ziekte, het resultaat bij cardiale oedemen lijkt het beste te duiden door het aannemen van een invloed van schildklierpreparaten op de hartswerking. EPPINGER zelf stelde een geheel andere theorie op. Hij meende, dat de schildklierwerking de passage van water en zout door de weefsels zou bevorderen door een snellere afbraak van interstitieel eiwit als gevolg van verhoogde celactiviteit, dit interstitiele eiwit zou dan bij oedemen in te grote hoeveelheid aanwezig zijn en een gemakkelijkere retentie van water en zout in de weefsels veroorzaken. In 1922 heeft te onzent VAN CREVELD in zijn dissertatie, op grond van een onderzoek naar de weerstand van de circulatie van de geïsoleerde kikkernier en de invloed van thyroxine daarop, gepleit voor een verklaring van het diuretische effect van thyroxine door beïnvloeding van de nierfunctie.

Behalve door de theorie van EPPINGER is het onderzoek naar de diuretische werking van de schildklierfunctie gestimuleerd door een onderzoek van VON HANN (1918). Bij obducties van patienten met afwijkingen in de hypofysestreek vond zij een correlatie tussen de aanwezigheid van een intacte hypofysevoorkwab en het optreden van diabetes insipidus, zowel bij 4 eigen gevallen als bij 17 gevallen uit de literatuur. Een op deze wijze gesuggereerde diuretische werking van de voorkwab van de hypofyse werd in 1929 door TEEL bij honden en in 1934 door RICHTER bij ratten bevestigd. Intussen was van verschillende zijden gemeld, dat extracten van de hypofysevoorkwab niet meer diuretisch zouden werken na extirpatie van de schildklier (BARNES c.s. 1933, BIASOTTI 1934, MAHONEY en SHEEHAN 1935).

Deze bevinding werd reden om aan te nemen, dat het diuretische effect van hypofysevoorkwabextracten zou worden veroorzaakt door stimulering van de schildklierfunctie (KELLER 1937).

De discussie over deze vraagstukken heeft aanleiding gegeven tot een stroom van onderzoeken over de invloed van schildklierpreparaten op de diurese bij dieren, in het bijzonder in toestanden van meer of minder volledig uitgeschakelde neurohypofysefunctie. (MAHONEY en SHEEHAN 1935, FISHER en INGRAM 1936, PENCHARZ c.s. 1936, KELLER 1937, WHITE en HEINBECKER 1937, WHITE c.s. 1938, SWANN en JOHNSON 1939, BRULL 1940, RADCLIFFE 1943, HARE c.s. 1944). De meeste van de genoemde auteurs hebben gevonden dat de polyurie, bij proefdieren veroorzaakt door beschadiging van de hypofyseachterkwab en/of de aangrenzende hypothalamische structuren, afneemt na extirpatie van de schildklier en recidiveert na toediening van schildklierpreparaten. Bij het intacte proefdier werd veelal een geringe stijging van de diurese gezien na het verwekken van experimentele hyperthyreoidie. Na beschadiging van de neurohypofyse bleek het diuretische effect van schildklierpreparaten vooral dan, wanneer het hypofyseachterkwabsysteem slechts gedeeltelijk was gedestruëerd, zodat slechts geringe polyurie was opgetreden (MAHONEY en SHEEHAN 1935, FISHER en INGRAM 1936, HARE c.s. 1944). De invloed van de keuze van het proefdier blijkt uit het feit dat PENCHARZ c.s. (1936) bij ratten geen diuretische werking van schildklierpreparaten konden vaststellen, noch bij het intacte proefdier, noch na hypofysectomie.

Dinitroorthofenol en dinitroorthocresol hadden geen diuretisch effect in opstellingen, waar een dergelijk effect wel werd bereikt door toediening van schildklierpreparaten (WHITE c.s. 1938, BRUHN 1942). Men heeft op grond hiervan de diuretische werking specifiek geacht voor de schildklier. Sommige onderzoekers (RADCLIFFE 1936, HEINBECKER c.s. 1943, HARE c.s. 1944) hebben gepleit voor een invloed van het schildklierhormoon op de nierfunctie.

Geen van de genoemde onderzoekers heeft verband gezocht tussen de gevonden polyurie en veranderingen in de calciumhuishouding. Dit is merkwaardig waar AUB c.s. in 1929 de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie uitvoerig hebben onderzocht. Vermelding verdient in dit verband, dat FRIEDGOOD en MCLEAN in 1937 bij caviae hypercalciëmie vonden na toediening van extracten van de voorkwab van de hypofyse. Bovendien vonden LOGAN c.s. in 1942, na toediening van hoge doses schildklierpoeder (rond 15 gram per dag), een stijging van de calciumuitscheiding via de nieren tot het tienvoudige, echter zonder verandering van het calciumgehalte van het plasma.

Het is niet goed mogelijk om zich een voldoende oordeel over de vermelde onderzoeken te vormen. Daarvoor zijn er te grote verschillen in proefopstelling, in de keuze van het proefdier, in de techniek van het aanbrengen van de hypofysebeschadiging en in de tijdsrelaties tussen de hypofyse-laesie en het onderzoek. Bovendien zijn er steeds onvoldoende gegevens over de standaardisering van het dieet en de concentratie van de urine. Tenslotte waren de doses van de gebruikte schild-

klierpreparaten zeer hoog. 1 tot 7 gram schildklierpoeder per dag, 1 tot 45 mg thyroxine per dag). Wie zich enige tijd met deze literatuur bezighoudt kan zich enigszins verheugen over de betiteling er van door FISHER (geciteerd door SMITH 1951, pag. 246) als '*a comedy of experimental errors*'.

Uitzondering van dit oordeel verdient de studie van HARE c.s. (1944) Deze onderzoekers gaven schildklierpoeder aan 3 groepen honden: een normale groep, een groep met totale en een met partiele destructie van de hypofyseachterkwab. Zij onderzochten de diurese, de glomerulusfiltratie (creatinine- en inulineclearance) en de verhouding van het creatininegehalte van urine en plasma. De glomerulusfiltratie werd onder invloed van schildklierpoeder ongeveer verdubbeld. Normale honden en honden met volledige diabetes insipidus toonden een geleidelijke verhoging van het urinevolume tot het 3- à 4-voudige van de uitgangswaarde met een geringe daling van de verhouding tussen het creatininegehalte van urine en plasma. Honden, bij wie na partiele hypofyseachterkwabdestructie een latente diabetes insipidus was ontstaan, toonden echter een stijging van de diurese, tenslotte tot de waarden die bij volledige diabetes insipidus werden gevonden. Dit betekende 40-voudige toeneming van de diurese en daling van de U/P verhouding voor creatinine tot een achtste van de uitgangswaarde. Zeer belangrijk lijkt de waarneming van deze onderzoekers, dat het antidiuretisch effect van toegediend pituitrine sterk verminderde door toediening van schildklierpoeder. De kleinste hoeveelheid pituitrine, die een antidiuretisch effect veroorzaakte steeg soms van 0.5 me tot meer dan 20 me. HARE c.s. concludeerden, dat bij honden schildklierpreparaten de invloed van pituitrine op de tubulaire terugresorptie van water blokkeren en dat dit effect zich vooral manifesteert in toestanden met lage vasopressinespiegel.

Als tegenhanger van de hierboven beschreven experimenten bij dieren zouden een aantal waarnemingen uit de menselijke pathologie kunnen dienen, waarin verdwijning van de polyurie bij diabetes insipidus werd gezien na uitval van de schildklierfunctie. In dit verband wordt herhaaldelijk een artikel geciteerd van de hand van STRAUSS (1920), waarvan echter de titel '*Uebergang eines Falles von Diabetes insipidus in Myxoedem*' meer suggereert dan de waargenomen feiten. Vier jaar na het begin van een periode van polyurie en dorst werd een 13-jarige jongen apathisch, dik en dom, 2 jaar later zou hij volgens de auteur een typisch myxoedeem hebben. Naarmate het 'myxoedeem' toenam, verminderde de polyurie. Behandeling met een schildklierpreparaat deed het 'myxoedeem' verdwijnen, gegevens over de invloed van deze therapie op de diurese ontbreken. Vijf jaar later overleed de jongen aan 'longontsteking', er werd geen obductie verricht. De 'theoretische beschouwingen' van de auteur zouden te ver voeren. Het lijkt waarschijnlijk, dat deze patient met die van VON HANN (1918) te vergelijken is en dat het 'myxoedeem' niet het gevolg was van uitval van de schildklier maar van de voorkwab van de hypofyse. In 1952 is een dergelijke waarneming door LEAF c.s. beschreven bij een lijdster aan een eosinofiel granuloom van de schedelbasis. Hier bleek de polyurie te verdwijnen tegelijk met, althans gedeeltelijke, uitval van de functie van de

hypofysevoorkwab. Bij de patiente van LEAF c.s. werd geen diuretisch effect van thyroxine gezien. De gebruikte dosis thyroxine verhoogde overigens de grondstofwisseling slechts van -30 tot -7 pct

Belangwekkend is een waarneming van RIEBER en SILVER (1952) bij een 32-jarige lijder aan hyperthyreoidie. Deze patient klaagde sedert 8 jaar over dorst en polyurie (tot 12 liter per etmaal) met lage soortelijke gewichten van de urine. De polyurie was niet familiair, er waren geen tekenen van aantasting van de hypofyse. Sedert 2 jaar had de patient klachten, die op een hyperthyreoidie wezen. Blijkens een grondstofwisseling van +70 pct en een gehalte van het aan eiwit gebonden jodium van $231 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ was de activiteit van de schildklier inderdaad veel te hoog. Toediening van vasopressine leidde tot een daling van het urinevolume. De laagste waarde, die werd bereikt, bedroeg echter nog 3400 ml per etmaal. Na een curatieve dosis radioactief jodium daalde de grondstofwisseling geleidelijk tot normale waarden. Blijkens grondstofwisselingen van +11 en +4 pct trad geen myxoedeem op. Het urinevolume daalde echter tot waarden rond 2 liter per etmaal met hoogste soortelijke gewichten tot 1016. Er worden geen gegevens verstrekt over de calciumhuishouding.

Verskillende onderzoekers hebben de schildklier geëxstirpeerd als therapie bij diabetes insipidus (FINDLEY 1937, MCPHEDRAN 1938, BLOTNER en CUTLER 1941). De polyurie werd niet beïnvloed bij de patient van MCPHEDRAN en bij één van de drie patienten van BLOTNER en CUTLER. Bij de overige patienten trad een duidelijke daling van de urineproductie op. Zowel FINDLEY als BLOTNER zagen de polyurie terugkeren na toediening van schildklierpreparaten, terwijl dinitrofenol in een dosis, die leidde tot eenzelfde verhoging van de grondstofwisseling, geen effect had. De patiente van MCPHEDRAN zou aanvankelijk een hyperthyreoidie gehad hebben. De grondstofwisseling bedroeg +33 pct, het urinevolume schommelde rond 4 liter per etmaal. Na strumectomie bleef de polyurie bestaan. Bij vrije vochtopneming werd 2 tot 4 liter urine per etmaal geproduceerd. De schrijver vermeldt een duidelijke invloed van vasopressine op de diurese. Deze blijkt echter niet uit zijn gegevens: na toediening van zoveel vasopressine, dat de patiente over bleekheid en buikkrampen klaagde, werden urinevolumina geregistreerd van 2595, 2045, 870 en 3300 ml/24 uur. Er zijn geen gegevens over de concentratie van de urine. De polyurie genas niet in de loop van de volgende maanden. De auteur sprak merkwaardigerwijze als zijn mening uit, dat de patiente hyperthyreotisch gebleven zou zijn, hoewel de grondstofwisseling daalde tot +8 pct. Het is niet goed duidelijk welk beeld hier bestaan heeft.

Samenvattend zijn er, zowel aan dierexperimenten als aan waarnemingen bij mensen, argumenten te ontleen om aan schildklierhormonen een diuretische werking toe te kennen. Dit effect is het duidelijkst bij gedeeltelijke uitval van het neurohypofysesysteem. Het is niet gebonden aan de verhoging van de grondstofwisseling en lijkt daardoor min of meer specifiek voor de schildklierfunctie. Een mogelijke verklaring van deze diuretische werking wordt, althans bij de hond, gege-

ven door de waarneming van HARE c.s. (1944), dat het antidiuretische effect van vasopressine werd verminderd door de toediening van schilddklierpreparaten.

3. *Het effect van vasopressine bij hyperthyreoidie*

GERICHT onderzoek naar de werking van vasopressine bij lijdens aan hyperthyreoidie is verricht door WESTON c.s. (1956). Hun bevindingen werden voor EPSTEIN en RIVERA (1958a) aanleiding om een dergelijk onderzoek te doen. Merkwaardigerwijze zijn de bevindingen van de beide groepen met elkaar in strijd.

Het was aan WESTON c.s. (1956) opgevallen, dat een lijder aan hyperthyreoidie niet reageerde op 15 eenheden vasopressinetannaat in olie. Daarom werd, in een balansstudie, het effect van toediening van vasopressine bij deze patient en bij 4 andere lijdens aan ernstige hyperthyreoidie nagegaan. Gegevens over de diagnostiek van de hyperthyreoidie ontbreken. Hoewel de auteurs in hun inleiding mededelen het calciumgehalte van het plasma bepaald te hebben, worden geen calciumgehalten opgegeven. Mogelijk kan men hieruit besluten, dat de calciumgehalten niet verhoogd waren. Het is niet mogelijk om na te gaan of de patienten spontaan aan polyurie leden, omdat de water-openning werd gestandaardiseerd op 3 à 4 liter per etmaal. Het lijdt echter weinig twijfel, dat de lijdens aan hyperthyreoidie geen of slechts een geringe antidiuretische reactie vertoonden na toediening van vasopressine tannaat in olie in grote hoeveelheden: 3 tot 15 E daags gedurende 4 tot 12 dagen. De osmolaliteit van de urine steeg weinig of niet, er trad weinig of geen stijging van het gewicht resp. daling van de osmolaliteit van het plasma op. Tenslotte ontbrak de compensatoire diurese van water en natrium, die bij normalen werd gezien na het staken van het vasopressine. Deze effecten werden bij een normale proefpersoon en bij één van de patienten na behandeling duidelijk waargenomen, zelfs na een lagere dosis vasopressine (2 tot 4 E gedurende 4 tot 8 dagen). Bovendien bleek ook de antidiuretische reactie van één patient na intraveneus gegeven vasopressine vóór behandeling geringer dan erna. Het verschil in reactie bleek niet te verklaren door een grotere uitscheiding van opgeloste bestanddelen via de urine; bovendien bleek ook bij een normale proefpersoon het effect van vasopressine niet te verminderen door een vergroting van de opneming van keukenzout en eiwit. Na toediening van trijodothyronine bij normalen zouden de schrijvers tenslotte ook een vermindering van de gevoeligheid voor vasopressinetannaat in olie hebben gevonden. Hun bevindingen zijn geheel in overeenstemming met die van HARE c.s. (1944) bij honden.

EPSTEIN en RIVERA (1958a) onderzochten het effect van 5 E vasopressinetannaat in olie, intramusculair toegediend, bij 13 lijdens aan hyperthyreoidie. Zij vonden een hoogste osmolaliteit van urine van gemiddeld 818 mosmol/kg (spreidingsbreedte 640 tot 954 mosmol/kg). In overeenstemming met de literatuur vonden zij bij 10 normalen een gemiddelde waarde van 905 mosmol/kg (spreidingsbreedte 680 tot 1180 mosmol/kg). Zij concluderen, dat patienten met hyperthyreoidie tot

een normale reactie op vasopressine in staat zijn. Een stoornis van het concentrerend vermogen zou naar hun mening wel kunnen ontstaan door afwijkingen in de calciumhuishouding, met name door hypercalciemie of nefrocalcinose. Een dergelijke patient is door EPSTEIN c.s. (1958b) beschreven (zie paragraaf 7).

Samenvattend bestaat dus in de literatuur geen eenstemmigheid over de werking van vasopressine bij lijdens aan hyperthyreoidie.

4. *Andere graadmeters voor de nierfunctie bij hyperthyreoidie*

VERSCHILLENDE onderzoekers hebben zich in de loop van de jaren met de nierfunctie van hyperthyreoidie beziggehouden.

Experimentele hyperthyreoidie bij honden kan leiden tot stijgingen van de glomerulusfiltratie, gemeten aan de creatinineclearance, soms met 100 pct (HARE c.s. 1944). EILER c.s. (1944) vonden stijgingen van de creatinineclearance tussen 11 en 45 pct, en van het tubulaire maximum voor glucose van 0 tot 56 pct, terwijl het tubulaire maximum voor diodrast niet veranderde. Hierbij verdient vermelding, dat de gebruikte honden in beide series met zeer hoge doses schildklierpreparaten behandeld werden: HARE c.s. gaven 5 gram gedroogd schildklierpoeder per dag. EILER c.s. deels 5 tot 7 gram schildklierpoeder, deels 20 tot 45 mg thyroxine. HANDLEY c.s. (1951) vonden bij honden na toediening van thyroxine (de gebruikte dosis is niet geheel duidelijk, één hond kreeg 10 mg per dag) naast een stijging van de creatinineclearance, de paraminohippuraatclearance en het tubulaire maximum voor glucose, een even grote stijging van het zuurstofverbruik van de nier. Zij menen dat het effect bij de hond niet wezenlijk verschilt van dat van zouttoediening en berust op een stijging van het aantal functionerende nefronen.

LERMAN en BROGAN (1932) onderzochten de fenolsulfonftaleïne-uitscheiding bij 57 lijdens aan hyperthyreoidie en 22 lijdens aan myxoedeem. Bij beide groepen werden normale waarden verkregen.

CORCORAN en PAGE (1947) gingen bij twee lijdens aan hyperthyreoidie en bij twee lijdens aan myxoedeem een aantal graadmeters voor de nierfunctie na. Zij onderzochten de glomerulusfiltratie, gemeten aan de inulineclearance, de renale bloeddorstrooming, gemeten aan de diodrastclearance, de secretiecapaciteit van het tubulussysteem, gemeten aan het tubulaire maximum voor diodrast en de filtratiefractie, berekend uit de clearances van inuline en diodrast. Bij de lijdens aan hyperthyreoidie traden bij de genoemde onderzoeksmethoden geen duidelijke afwijkingen op; de lijdens aan myxoedeem hadden vóór de behandeling lage uitkomsten, die tijdens de behandeling normaal werden. Ook AAS en BLEGEN (1949) vonden bij twee lijdens aan hyperthyreoidie geen duidelijke verschillen in de clearances van inuline, creatinine, ureum, para-aminohippuraat en in de filtratiefractie, vóór en na behandeling. HLAD en BRICKER (1954) onderzochten de nierfunctie bij vier lijdens aan hyperthyreoidie en vijf lijdens aan myxoedeem. De inulineclearance bleek licht verhoogd (119 tot 155 ml/min) bij hyperthyreoidie en duidelijk

verlaagd (62 tot 83 ml/min) bij myxoedeem. De clearance van para-aminohippuraat was bij een van de lijdens aan hyperthyreoidie verhoogd (847 ml/min), bij de overige drie patienten normaal. De lijdens aan myxoedeem hadden een te lage para-aminohippuraatclearance (318 tot 476 ml/min). Bij één lijdens aan hyperthyreoidie en twee lijdens aan myxoedeem werden na behandeling normale waarden gevonden. Volledigheidshalve zij opgemerkt, dat bij de lijdens aan hyperthyreoidie, die in hoofdstuk III zijn beschreven, normale creatinineclearances gevonden werden: 73 tot 144 ml/min (tabel 11).

Het blijkt dus, dat grote doses schilddklierpreparaten in dierproeven kunnen leiden tot verhoging van de creatinineclearance. Bij de mens gaat klinische hyperthyreoidie gepaard met niet of nauwelijks verhoogde waarden voor de inuline- en creatinineclearance en voor de para-aminohippuraatclearance. Bij hypofunctie van de schildklier worden voor verschillende nierfunctieparameters verlaagde waarden gevonden.

*5. De circulatoire verhoudingen bij hyperthyreoidie;
stoornissen van het concentrerend vermogen van de nieren
bij hemodynamische vergelijkbare toestanden*

IN HOOFDSTUK I is gewezen op de betekenis van de circulatoire verhoudingen in het niermerg (paragraaf 10) en in het lichaam (paragraaf 15) voor de renale osmoregulering. Hierdoor wordt de vraag actueel naar de circulatoire verhoudingen bij hyperthyreoidie. Klinische symptomen als verhoging van de polsdruk, stijging van de polsfrequentie en perifere vasodilatatie wijzen op veranderde circulatoire verhoudingen bij deze ziekte. Hyperthyreoidie kan ook gepaard gaan met tekenen van circulatoire insufficiëntie. In hoofdstuk III werd vermeld, dat bij enkele van onze patienten oedemen werden waargenomen. Circulatoire insufficiëntie bij hyperthyreoidie kan het gevolg zijn van inefficiënte hartswerking, bij voorbeeld door ritmestoorissen (atriumfibrilleren). Daarnaast kan zij echter ook berusten op ontoereikendheid van de arteriele circulatie voor de eisen van de perifere stofwisseling. In dat geval spreekt men, evenals bij verwante toestanden als anemie, koorts, zware lichamelijke inspanning en verminderde oxygenering van het bloed in de longen, wel van 'high output failure'. De groep van BORST (BORST 1954, BORST c.s. 1960) heeft gewezen op de retentie van natrium(chloride) en water, die bij de zogenaamde 'high output failure' optreedt.

Uit een onderzoek van HUMERFELT c.s. (1958) is gebleken, dat hyperthyreoidie leidt tot verhoging van het hartminutenvolumen. Zij verrichtten hartcatheterisering bij 32 lijdens aan hyperthyreoidie vóór de behandeling en herhaalden het onderzoek bij 15 van hun patienten na de behandeling. Het hartminutenvolumen bleek gemiddeld 61 pct hoger dan in een groep normale proefpersonen. Het bedroeg gemiddeld 61 l/min/m^2 lichaamsoppervlak (normaal $4.5 \pm 0.5 \text{ l/min/m}^2$). Uit de individuele resultaten blijkt een grote spreidingsbreedte: bij een gemiddeld hartminutenvolumen van 10.4 l/min werden waarden gevonden tussen 6.0 en

19.3 l/min. Er bleek een duidelijk verband tussen de hoogte van de grondstofwisseling en de stijging van het hartminutenvolumen. Na behandeling werden vrijwel normale waarden gevonden.

Het is belangwekkend, dat bij acute verhoging van de lichaamstemperatuur en bij zware lichamelijke inspanning stoornissen van het concentrerend vermogen van de nieren zijn beschreven. BRANDT c.s. (1956) zagen bij gedehydrateerde honden, na inspuiting van een koortsverwekkende stof, binnen een uur een belangrijke daling van de osmolaliteit van de urine, die niet gecorrigeerd kon worden door toediening van vasopressine. Zij ging gepaard met een verhoging van de renale bloeddoorstroming, geweten aan de para-aminohippuraatclearance, met gemiddeld 98 pct. De glomerulusfiltratie, gemeten aan de exogene creatinineclearance, steeg slechts bij één van de 6 proefdieren. Tegelijkertijd trad echter een selectieve stijging op van de uitscheiding van natrium, chloride en kalium. Men krijgt dus de indruk, dat de acute verhoging van de lichaamstemperatuur een circulatoire diurese heeft veroorzaakt en het is de vraag of er van een stoornis in het concentrerend vermogen mag worden gesproken. RAISZ c.s. (1959) vonden bij mensen een daling van de osmolaliteit van de urine na zware lichamelijke inspanning gedurende een half uur. De osmotische U/P verhouding daalde van gemiddeld 3.95 tot gemiddeld 2.90. Ook deze daling bleek niet te voorkomen door toediening van vasopressine. Zij duurde drie tot vier uur. De onderzoekers melden een daling van de uitscheiding van natrium en kalium en van de endogene creatinineclearance; zij opperen echter de mogelijkheid van foutieve uitkomsten door onvoldoende lediging van de blaas bij hun proefpersonen. De kans op een verhoogde uitscheiding van natrium lijkt echter klein.

De besproken onderzoeken behoeven wel nadere bevestiging. Het lijkt mogelijk, dat in toestanden van zogenaamde '*high output failure*' stoornissen in het concentrerend vermogen van de nieren kunnen optreden. Het feit, dat de daling van de osmolaliteit in de experimenten van RAISZ c.s. (1959) niet voorkomen kon worden door toediening van vasopressine, maakt het zeer onwaarschijnlijk, dat zij zou moeten worden verklaard door verminderde functie van de neurohypofyse. Wel kan men veronderstellen, dat de verhoging van het arterieel circulerend volumen leidt tot verhoogde stroomsnelheid in de vasa recta en daardoor tot een zogenaamde 'drukdiurese'. Tenslotte bestaat de mogelijkheid, dat de functie van het actieve mechanisme, dat verantwoordelijk is voor de vorming van hypertone urine, wordt beperkt door onvoldoende oxygenering. In dit verband is het belangwekkend, dat BARKER (1957) het zuurstofverbruik van coupes nierschorsweefsel van ratten onder invloed van toevoeging van thyroxine in vitro niet meer dan 100 pct zag stijgen. GREIF en MORONEY zagen eveneens een stijging van het zuurstofverbruik van rattenniercoupes onder invloed van thyroxine en trijodothyronine. Zij onderzochten een mengsel van schors- en mergweefsel, zowel na inspuiting van schildklierhormonen in vivo als na toevoeging ervan in vitro. Een gericht onderzoek naar de invloed van schildklierhormonen op het zuurstofverbruik van het niermerg, meer in het bijzonder van de buitenste niermergzone, is ons niet bekend.

6. Hyperthyreoidie en calciumhuishouding

HET VERBAND tussen hyperthyreoidie en de calciumhuishouding is waarschijnlijk het eerst gesignaleerd door VON RECKLINGHAUSEN in 1891. Hij vond bij de autopsie van een 23-jarige vrouw, die sedert 5 jaar aan hyperthyreoidie leed, dat de botten imponeerden als 'rot hout' en dat zij microscopische tekenen van verhoogde botafbraak toonden. In de daaropvolgende jaren is een zeer uitgebreide literatuur ontstaan over afwijkingen in de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie.

Als klinische manifestaties van een gestoorde calciumhuishouding kan men bij hyperthyreoidie bot- en gewrichtspijnen en spontaan-fracturen vinden (PLUMMER c.s. 1928, PUPPEL c.s. 1945, LAAKE 1955, SALLIN 1958, LEDERER EN LOPEZ-PINTO 1959). Voorts is herhaaldelijk röntgenologisch zichtbare ontkalking van het skelet beschreven (KUMMER 1917, AUB c.s. 1929, GOLDEN EN ABBOTT 1933, PUPPEL c.s. 1945, LAAKE 1955, SNAPPER 1958, pag. 105).

Bij biochemisch onderzoek wordt vrijwel steeds een, soms sterk, negatieve calciumbalans gevonden, veroorzaakt door verhoogde calciumuitscheiding, zowel via de urine als via de faeces (AUB c.s. 1929, BEAUMONT c.s. 1940, ROBERTSON 1942, GREEN EN LYALL 1951, KLEEMANN c.s. 1958, LEDERER EN LOPEZ-PINTO 1959, COOK c.s. 1959). De fosfaatbalans is soms in evenwicht, soms licht negatief. (KLEEMANN c.s. 1958, COOK c.s. 1959) De calciumuitscheiding in de urine kan meer dan het tienvoudige van de normale waarde bedragen en beduidend groter zijn dan die bij hyperparathyreoidie. De calciumuitscheiding in de faeces is meestal minder sterk verhoogd, volgens ROBERTSON (1942) zelfs normaal. Het calciumgehalte van het plasma wordt vrijwel steeds als normaal beschreven; alleen ROBERTSON (1942) meent een lichte verlaging gevonden te hebben. Het anorganisch fosfaatgehalte van het plasma is normaal of licht verhoogd. Hetzelfde geldt voor het alkalisch fosfatasegehalte. Door therapie van de hyperthyreoidie zou volgens COOK c.s. (1959) het calciumgehalte van het plasma niet veranderen, het anorganisch fosfaatgehalte van licht verhoogde waarden normaal worden en het alkalisch fosfatasegehalte vanuit licht verhoogde waarden verder stijgen. Een aantal gevallen van hyperthyreoidie met een verhoogd calciumgehalte van het plasma komt in paragraaf 7 van dit hoofdstuk ter sprake.

Pathologisch anatomisch onderzoek van de botten van lijdens aan hyperthyreoidie is o.a. verricht door FOLLIS (1953). Hij vond in alle gevallen botafbraak van het type van de '*ostitis fibrosa*', in enkele gevallen lichte osteoporose en osteomalacie.

Bij een onderzoek met behulp van radioactief calcium vonden KRANE c.s. (1956) aanwijzingen zowel voor verhoogde afbraak als voor verhoogde aanmaak van bot.

Een duidelijke relatie tussen de graad van de stoornis in de calciumhuishouding en ófwel de ernst ófwel de duur van de hyperthyreoidie wordt door de meeste auteurs niet gevonden. Röntgenologisch zichtbare ontkalking van het skelet en spontaanfracturen zijn vrijwel uitsluitend beschreven bij vrouwen na de menopauze en worden mogelijk mede veroorzaakt door de zgn. *postmenopausal osteoporosis*

(ALLBRIGHT en REIFENSTEIN 1948, pag. 149). In dit verband verdienen vermelding de door LEDERER en LOPEZ-PINTO (1959) beschreven patiënten met hyperthyreoidie rond de menopauze, bij wie een negatieve calciumbalans werd gevonden. Zowel de hyperthyreoidie als het calciumverlies reageerden goed op behandeling met oestrogenen. PUPPEL c.s. (1945) menen dat stoornissen in de calciumhuishouding vaker gezien zouden worden bij 'exophthalmic goitre' dan bij 'toxic nodular goitre'. De grootste calciumverliezen in de urine vond LAAKE (1955) bij jonge lijdende aan hyperthyreoidie met röntgenologische normale skeletten.

Ter verklaring van de gestoorde calciumhuishouding bij hyperthyreoidie zijn in de loop der jaren alle denkbare mogelijkheden geopperd.

De veronderstelling dat de verhoogde grondstofwisseling op zich tot afbraak van bot zou leiden is onwaarschijnlijk geworden doordat AUB c.s. (1929) bij verhoging van de grondstofwisseling door andere oorzaken (grondstofwisselingen van + 21 tot + 41 pct bij sepsis en leukemie) geen verhoogde calciumuitscheiding via de urine vonden.

Primaire verhoging van de calciumuitscheiding door de nier is als verklaring voorgesteld door ROBERTSON (1942). De door hem gebruikte argumenten – een iets verlaagd calciumgehalte van het plasma en een niet verhoogde calciumuitscheiding via de faeces – zijn echter in strijd met de meeste waarnemingen in de literatuur.

Primaire verhoging van de fosfaatuitscheiding door de nier, eveneens als mogelijkheid overwogen door ROBERTSON (1942), wordt onwaarschijnlijk door de steeds normale of licht verhoogde fosfaatgehalten van het plasma. Daarenboven zijn herhaaldelijk grote calciumverliezen in de urine gevonden, terwijl de fosfaatbalans in evenwicht was (o.a. door KLEEMANN c.s. 1958 en door COOK c.s. 1959).

De laatstgenoemde bevinding maakt ook verklaring van de stoornis in de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie door een gelijktijdig bestaande hyperparathyreoidie (HANSMANN en CARR FRASER 1938) onwaarschijnlijk, zelfs wanneer men met LAAKE (1955) de niet verlaagde fosfaatgehalten zou willen verklaren door een verhoogde uitscheiding van thyreotroop hormoon. Bovendien pleiten tegen deze veronderstelling verschillende waarnemingen over de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie, gecombineerd met hypoparathyreoidie (AUB c.s. 1929, COPE en DONALDSON 1937, ROTHENBERG en REDLEAF 1959). Hierbij bleek de tetanie steeds gecorrigeerd te worden door het ontstaan van hyperthyreoidie. ASKANAZY en RUTISHAUSER (1933) vonden bij lijdende aan hyperthyreoidie met botafwijkingen geen tekenen van verhoogde activiteit van de bijnadrenoklieren bij pathologisch anatomisch onderzoek. Merkwaardig is tenslotte, dat de hypercalciurie van de hyperthyreoidie, in tegenstelling tot die van de hyperparathyreoidie, niet gepaard zou gaan met een verhoogde neiging tot nefrolithiasis (HENNEMAN c.s. 1958, KOENIG c.s. 1957, EPSTEIN 1960).

De verhoogde calciumuitscheiding in de faeces, veelal geweten aan versnelde darmpassage, wekt associaties aan vitamine D deficientie. De gegevens over het

effect van vitamine D op de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie zijn niet eensluidend. TIBBETS c.s. (1932) vonden geen invloed op de calciumbalans. Hun bevindingen zijn bevestigd door COOK c.s. (1959), zelfs na parenterale toediening van vitamine D. Anderzijds beschrijven PUPPEL c.s. (1945) een invloed van vitamine D op de calciumbalans bij hyperthyreoidie.

ALBRIGHT c.s. (1931) en GREEN en LYALL (1951) hebben de hypercalciurie bij hyperthyreoidie aan acidose geweten. De veronderstelling van ALBRIGHT c.s., dat deze acidose het gevolg zou zijn van verhoogde afbraak van eiwit wordt onwaarschijnlijk, omdat geen duidelijke relatie wordt gevonden tussen de negatieve calciumbalans en de stikstofbalans (COOK c.s. 1959). GREEN c.s. hebben de acidose geweten aan ketose en verhoogd CO_2 aanbod. Zij konden de calciumuitscheiding doen dalen door toediening van NaHCO_3 . De gegevens over de werking van anabole steroïden op de calciumbalans bij hyperthyreoidie zijn niet eensluidend. KINSELL c.s. (1944) zagen de hypercalciurie verminderen en de stikstofbalans positief worden onder invloed van testosteron-propionaat, LEDERER en LOPEZ-PINTO zagen een zeer lichte daling van de calciumuitscheiding in de urine onder invloed van testosteron-propionaat en norandrostandon-fenylpropionaat, COOK c.s. zagen geen effect van methylandrosteniol.

Voorlopig moet men dus met o.a. AUB c.s. (1929), BEAUMONT c.s. (1940), KRANE c.s. (1956) en KLEEMANN c.s. (1958) volstaan met een katabole invloed van de schildklierwerking op het bot, waarvan het mechanisme niet is opgehelderd, aan te nemen. De veronderstelling van KRANE c.s. (1956), dat de oorzaak in de verhoogde doorbloeding van het bot gelegen zou zijn, verdient nader onderzoek. Het argument, dat bij onderzoek met radioactief calcium eenzelfde patroon zou zijn gevonden bij hyperthyreoidie en bij de ziekte van PAGET, lijkt vooralsnog niet doorslaggevend.

Samenvattend worden bij hyperthyreoidie afwijkingen in de calciumhuishouding gevonden: verhoogde uitscheiding van calcium in urine en faeces, soms botpijnen, spontaanfracturen en röntgenologisch aantoonbare botontkalking, pathologisch anatomische tekenen van botdestructie. Het calciumgehalte van het plasma is als regel normaal, het fosfaatgehalte is normaal tot matig verhoogd, het alkalisch fosfatasegehalte eveneens. Ondanks zeer veel onderzoek op dit gebied blijft de verklaring van de stoornis in de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie onzeker.

7. Hyperthyreoidie met hypercalciemie

HOEWEL hyperthyreoidie gepaard kan gaan met ernstige stoornissen van de calciumstofwisseling, blijft het calciumgehalte van het plasma als regel normaal. In een literatuuronderzoek vonden wij echter beschrijvingen van 31 patienten, waarbij hyperthyreoidie met hypercalciemie gepaard ging. Van deze patienten moeten er 12 om verschillende redenen buiten beschouwing blijven. Bij vier van hen was de hypercalciemie twijfelachtig (KOENIG c.s. 1957: waarden tussen 10.8 en 11.2 mg/

TABEL 19 / Overzicht van bevindingen bij lijders aan hyperthyreoidie met

<i>Auteurs</i>	<i>Geslacht</i> <i>Leeftijd</i>	<i>Grondstofwisseling,</i> <i>pet</i>	<i>Hoogste</i> <i>calcium-</i> <i>gehalte</i> <i>plasma</i>	<i>Anorganisch</i> <i>fosfaatgehalte</i> <i>plasma,</i> <i>mgP/100 ml</i>
FIESSINGER C.S. 1935	v. 43	+39	14.0 mg/100 ml.	2.9
WIJNBLADH 1937	m. 53	niet bepaalbaar, zeer hoog	14.0 mg/100 ml	5.0
PUPPEL C.S. 1945	v. 56 v. 45	+ 29 +115	12.4 mg/100 ml 14.0 mg/100 ml	4.4-9.8 3.9-5.0
STANLEY en FAZEKAS 1949	m. 44	+31	13.7 mg/100 ml	4.2
ROSE en BOLES 1953	v. 53 v. 41 v. 53	'thyreotoxische storm' +58 +51	18 mg/100 ml 19,2 mg/100 ml 14,1 mg/100 ml	4.4-5.7 5.2-5.7 3,3
JORDAN 1954	m. 25	+54	14.0 mg/100 ml	'normaal'
PRIBEK en MEADE 1957	m. 30	+32	14.2 mg/100 ml	3.9-4.1
KLEEMAN C.S. 1958	m. 56	+28	13,6 mg/100 ml	3.9-4.3
EPSTEIN 1958 b	C.S. m. 25	gehalte aan eiwit gebonden jodium 9.7 µg/100 ml	15.8 mg/100 ml	4.5
SALLIN 1958	m. 48	+100	14.1 mg/100 ml	? (later normaal)

¹ In de publicatie van WIJNBLADH staat vermeld: 'NaCl 390 mg %'. Het is niet duidelijk of deze waarde als natrium of als chloride bepaald en bedoeld is. In beide gevallen zou de waarde echter verhoogd zijn, tot óf wel 170 meq Na⁺/l óf wel 110 meq Cl⁻/l.

hypercalciemie uit de literatuur.

<i>Polyurie Polydipsie</i>	<i>Dehydratie</i>		<i>Concentrerend vermogen van de nieren</i>	<i>Hoogste calcium- uitscheiding in urine, mg/24 uur</i>
	<i>Klinisch</i>	<i>Biochemisch (plasma)</i>		
—	?	?	?	?
?	+	Reststikstof 40 mg/100 ml Na ⁺ of Cl ⁻ verhoogd ¹	?	580
—	—	—	?	500
+	+	—	?	760
?	+	Reststikstof 49 mg/100 ml Na ⁺ 146 meq/l	Concentratieproef met vasopressine: hoogste soortelijk gewicht-urine 1013	900
?	+	Cl ⁻ 106 meq/l	?	339
?	+	Na ⁺ 161 meq/l	?	137
+	+	ureum 106 mg/100 ml Na ⁺ 150 meq/l	?	192
+	?	?	?	'sterke calciurie'
+	+	ureum 480 mg/100 ml	'Spontaan laag soortelijk gewicht urine'	786
+	—	—	Spontane soortelijke gewichten urine 1000-1018	300
+	—	—	Concentratieproef met vasopressine: hoogte soortelijk gewicht urine 1010	900
+	?	Reststikstof 63 mg/100 ml	Spontaan soortelijk gewicht urine 1000; na één maand behande- ling concentratieproef hoogste soortelijk gewicht urine 1016	73

TABEL 19 ' (vervolg) Overzicht van bevindingen bij lijders aan hyperthyreoidie

<i>Auteurs</i>	<i>Geslacht Leeftijd</i>	<i>Grondstofwisseling, pct</i>	<i>Hoogste calcium- gehalte plasma</i>	<i>Anorganisch fosfaatgehalte plasma, mgP/100 ml</i>
LEDERER en LOPEZ-PINTO 1959	m. 46	+ 70	14.2 mg/100 ml	3.2-3.5
KOENIG en GUBLER 1959	m. 46	+ 69	15.9 mg/100 ml	3.3-5.2
	v. 34	+ 78	12.5 mg/100 ml	4.5-4.8
HUTH C.S. 1959	v. 44	+ 22	16.0 mg/100 ml	3.9
DE VLAAM en URLINGS 1960	m. 28	+ 120	6.1 meq/l	2.4
	m. 26	+ 80	6.6 meq/l	4
LE POOLE en VERMEULEN 1960	m. 21	+ 73	15 mg/100 ml	6.6
WIJDEVELD C.S. 1957, 1960, 1961 paragraaf 2 van hoofdstuk III	m. 55	+ 63	5.8 meq/l	4.1
	v. 33	+ 67	6.6 meq/l	4.6
	m. 40	+ 75	5.9 meq/l	4.7

100 ml). Bij vijf patiënten werd een bijschildklieradenoom aangetoond (BALLIN en MORSE 1931, NOBLE en BORG 1936, MILLER en EVANS 1942, KOENIG C.S. 1957, FRAME en DURHAM 1959). Hier was dus de hyperthyreoidie gecompliceerd door een gelijktijdig bestaande hyperparathyreoidie. Eenzelfde combinatie lijkt waarschijnlijk bij drie patiënten uit de oudere literatuur. Een patient van BALL (1930) had een laag fosfaatgehalte van het serum, dat niet steeg na strumectomie. Bij een patiente van MEYER-BORSTEL (1930) ging een 'Morbus Basedow' gepaard met botpijnen en spontaanfracturen. Ook zij verbeterde niet na strumectomie. Een patiente van HELLSTRÖM (1932) had, naast een langdurig bestaande hyperthyreoidie, reus-celsarcomen van de botten. Lateraal van de schildklier werd een tumor gevoeld, die werd uitgelegd als bijschildklieradenoom.

met hypercalciemie uit de literatuur.

<i>Polyurie Polydipsie</i>	<i>Dehydratie</i>		<i>Concentrerend vermogen van de nieren</i>	<i>Hoogste calcium- uitscheiding in urine, mg/24 uur</i>
	<i>Klinisch</i>	<i>Biochemisch (plasma)</i>		
+	?	ureum 520 mg/l	hoogste soortelijk gewicht urine na ureum dorsten 1008	100
+	+	ureum 720 mg/l	spontane soortelijke gewichten urine 1002-1003	1120
?	?	—	spontaan soortelijk gewicht urine 1016	530
+	+	Na ⁺ 148 meq/l Reststikstof 290 mg/l	spontane soortelijke gewichten urine 1001-1002, na dorsten soortelijk gewicht 1010	—
+	?	?	hoogste soortelijk gewicht na dorsten 1013	1000
+	?	?	soortelijk gewicht urine spontaan 1020	800
+	?	ureum 1200 mg/l	spontane soortelijke gewichten urine 1003-1010	260
+	+	zie hoofdstuk III paragraaf 2		—
+	±	zie hoofdstuk III paragraaf 2		—
+	+	zie hoofdstuk III paragraaf 2		845

Laat men de bovenvermelde 12 gevallen terzijde, dan blijven 20 patienten over, wier hyperthyreoidie gepaard ging met hypercalciemie, zonder aanwijzingen voor het bestaan van hyperparathyreoidie. Aan deze 20 gevallen voegt deze studie 3 gevallen toe. Een overzicht van enkele bevindingen bij deze 23 patienten wordt gegeven in tabel 19.

Bij het bestuderen van de ziektegeschiedenissen van deze patienten krijgt men de indruk, dat het klinische beeld van de hyperthyreoidie verandert, wanneer hypercalciemie optreedt. Men name komen dan verschijnselen op de voorgrond als polyurie, polydipsie, dehydratie, nierfunctiestoornissen in het bijzonder van het concentrerend vermogen, spierzwakte, anorexie, braken, obstipatie, hyperaciditeit en psychische afwijkingen. Deze verschijnselen doen denken aan het zogenaamde hy-

percalciemie-syndroom. Opvallend is voorts, dat in deze reeks patienten herhaaldelijk anemie werd gevonden, met hemoglobinegehalten tussen 7 en 10 g/100 ml (STANLEY en FAZEKAS 1949, ROSE en BOLES 1953, EPSTEIN c.s. 1958, SALLIN 1958, LEDERER en LOPEZ-PINTO 1959, LE POOLE en VERMEULEN 1960). Bij de drie door ons bestudeerde patienten werd geen anemie gevonden. In overeenstemming met de mening van SOFFER (1956, pag. 878), dat het hemoglobinegehalte bij hyperthyreoidie als regel normaal zou zijn, vonden wij bij onze 28 patienten waarden tussen 11.7 en 16.8 g/100 ml. In de literatuur is bij hypercalciemie herhaaldelijk anemie beschreven (ALLBRIGHT en REIFENSTEIN 1948, pag. 67, SCHARFMANN en PROPP 1956).

In 15 van 23 gevallen uit tabel 19 werden polyurie of polydipsie beschreven. In 16 gevallen werden bovendien biochemische aanwijzingen voor het bestaan van dehydratie gevonden, in de zin van verhoogde gehalten van ureum, natrium of chloride in het plasma. Hierbij zijn ingesloten de 3 lijdens aan hyperthyreoidie met hypercalciemie uit deze studie, bij wie de hydratiesymptomen optraden tijdens concentratieproeven. Bij 6 patienten werden, evenals bij de 3 patienten uit deze studie, gestoorde concentratieproeven gevonden. In één geval (KOENIG c.s. 1959) zou het concentrerend vermogen normaal zijn geweest, ondanks de aanwezigheid van een belangrijke polyurie. Bij vier patienten bleek het concentrerend vermogen gestoord ondanks toediening van vasopressine. In enkele gevallen werd een tijdelijke verlaging van de glomerulusfiltratie aangetoond (EPSTEIN c.s. 1958b 33 ml/min, SALLIN 1958: 50 ml/min, HUTH c.s. 1959: 64 ml/min), dit in tegenstelling tot de bevindingen bij twee van onze drie patienten. In twee gevallen bleek nefrocalcinose: bij de patient van EPSTEIN (1958) in het preparaat van een nierbiopsie, bij de patiente van HUTH c.s. (1959) op een rontgenfoto van de nierstreek. Deze laatste patiente had biochemische afwijkingen als bij een renale tubulaire acidose, opgetreden tegelijk met de hyperthyreoidie.

Belangrijk is, dat bij 8 van de 23 patienten zeer ernstige klinische ziektebeelden optraden, drie maal beschreven als thyreotoxische storm (WIJNBLADH 1937, de eerste patiente van ROSE en BOLES 1953, de eerste patient uit deze studie), eenmaal als *'verging on a thyrotoxic crisis'* (PUPPEL c.s. 1945), eenmaal als *'critical dehydration status'* (tweede patiente van ROSE en BOLES 1953), eenmaal als *'marked prostration'* (PRIBEK en MEADE 1957), eenmaal als *'alarming general symptoms'* (SALLIN 1958) en eenmaal als *'een toestand, die wij thans zouden omschrijven als Bergen Belsen'* (JORDAN 1954).

Bij alle patienten was het plasmagehalte van anorganisch fosfaat normaal tot matig verhoogd.

De geslachtsverdeling is anders dan die van de ongecompliceerde hyperthyreoidie: in plaats van een verhouding tussen mannen en vrouwen van 1 : 4 (SOFFER 1956, pag. 870) bevinden zich onder de hypercalciemische patienten 14 mannen en 9 vrouwen. Er was geen voorkeur voor een bepaalde leeftijdsgroep. De hyperthyreoidie bestond meestal vrij kort: weken tot maanden. De schildklier was herhaaldelijk slechts matig vergroot, hyperthyreotische oogsymptomen ontbraken

herhaaldelijk. Niettemin hadden enkele van de beschreven patienten grote struma's en een exophthalmus.

De oorzaak van de hypercalciemie wordt uit de beschrijving van de genoemde gevallen niet duidelijk. Zowel PUPPEL C.S. (1945) als KLEEMANN C.S. (1958) hebben gevonden, dat de hypercalciemie onafhankelijk was van het calciumgehalte van het dieet. Zij concluderen, dat het verhoogde calciumgehalte van het plasma berust op afbraak van bot. KLEEMANN C.S. konden de hypercalciemie blijvend corrigeren door toediening van een extra hoeveelheid natriumfosfaat tot een dosis fosfor van ongeveer 9 gram per dag gedurende 5 dagen. Bij alle patienten werd het calciumgehalte van het plasma normaal tijdens behandeling van de hyperthyreoidie. In de gangbare verklaring wordt een zó groot aanbod van calcium aan de nieren verondersteld, dat deze niet in staat zouden zijn om een normaal calciumgehalte van het plasma te handhaven. GERBRANDY EN HELLENDOORN (1957) hebben gewezen op het bestaan van een verband tussen de calciumuitscheiding in de urine en het calciumgehalte van het plasma. In hun onderzoek bleek een stijging van de calciumuitscheiding in de urine met iets meer dan 100 mg/24 uur te corresponderen met een verhoging van het calciumgehalte van het plasma met 1 mg/100 ml. Gezien de zeer hoge uitscheidingen van calcium in de urine, gevonden bij vrijwel alle lijders aan hyperthyreoidie met hypercalciemie (zie tabel 19), lijkt het zeer wel mogelijk, dat de hypercalciemie bij deze patienten via een dergelijk mechanisme verklaard moet worden.

8. *Nefrogene diabetes insipidus,* *in het bijzonder bij hypercalciemie en hypercalciurie*

IN HET voorgaande is reeds herhaaldelijk opgemerkt, dat hypercalciemie gepaard kan gaan met een min of meer geïsoleerde beperking van het concentrerend vermogen van de nieren, die niet te corrigeren is door toediening van vasopressine. Deze beperking van het vermogen van de nieren om hypertone urine te vormen berust blijkbaar op een in de nier zelf gelegen oorzaak. De verschijnselen zullen afhangen van de mate, waarin het concentrerend vermogen gestoord is. In lichte gevallen zal alleen een minder hoge osmolaliteit van de urine worden bereikt na dorsten. In ernstige gevallen zal polyurie optreden. In extreme gevallen zal de osmolaliteit van de urine lager blijven dan die van het plasma (hyposthenurie). Een stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren bij intacte glomerulusfiltratie en bij afwezigheid van osmotische diurese, die niet berust op een tekort aan vasopressine, wordt wel betiteld als '*vasopressine resistente polyurie*', als '*water losing nephritis*' (ROUSSAK EN OLESKY 1954), als '*water losing kidney*' (PLATT 1959) of, naar de naam die WILLIAMS EN HENRY in 1947 aan de hereditaire vorm hebben gegeven, als '*nefrogene diabetes insipidus*'. In het vervolg zal voor deze afwijking, ook wanneer zij nog niet gepaard gaat met manifeste polyurie, de term '*nefrogene diabetes insipidus*' gebruikt worden.

TABEL 20 / Enkele oorzaken van nefrogene diabetes insipidus.

- I *Aangeboren afwijkingen van de tubulusfunctie*
 1. polyurie in het kader van het syndroom van Fanconi (zie voor literatuur de dissertatie van WIJFFELS (1959).
 2. renale tubulaire acidose (ALLBRIGHT en REIFENSTEIN 1948, MUDGE 1958).
 3. hereditaire nefrogene diabetes insipidus (WILLIAMS en HENRY 1947).
 - II *Pathologische processen, gelocaliseerd in het niermerg*
 1. polyarteriitis nodosa (DARMADY c.s. 1955).
 2. multipel myeloom (ROUSSAK en OLEESKY 1954).
 3. amyloidose van de nier (CARONE en EPSTEIN 1960).
 4. chronische pyelonefritis (MORGAN c.s. 1955).
 5. obstructie van de urineafvoer (ROUSSAK en OLEESKY 1954).
 - III *Extrarenale invloeden*
 1. sikkelcelanemie (ZARAFONETIS c.s. 1956).
 2. hypokaliemie (RELMAN en SCHWARTZ 1958), waarschijnlijk ten gevolge van hypokaliemie: hyperfunctie van de bijnierschors (DUSTAN c.s. 1956)
 3. hypercalciemie c.q. hypercalciurie door verschillende oorzaken:
 - hyperparathyreoidie (ALLBRIGHT en REIFENSTEIN 1948 pag. 57, COHEN c.s. 1957)
 - multipel myeloom (ROUSSAK en OLEESKY 1954, MANDEMA en ARENDS 1957)
 - calciferolintoxicatie (DORHOUT MEES 1957, EPSTEIN c.s. 1958c)
 - sarcoidose (MC SWINEY en MILLS 1956)
 - leukemie (MAWDSLEY en HOLMAN 1956)
 - langdurige immobilisering (DAESCHNER c.s. 1958)
 - osteolytische botmetastasen (MYERS 1956 PLIMPTON en GELHORN 1956)
 - hyperthyreoidie (deze studie).
-

Het zou buiten het bestek van deze studie vallen om alle vormen van nefrogene diabetes insipidus te bespreken. Daarom zij volstaan met een overzicht van een aantal bekende vormen, onder vermelding van enige betreffende literatuur, in tabel 20. Hierbij moet worden opgemerkt, dat de stoornis van het concentrerend vermogen zelden de enige nierfunctiestoornis is. WRONG en DAVIES (1959) hebben bij een aantal vormen van nefrogene diabetes insipidus stoornissen van het vermogen om zure urine te vormen aangetoond. Dit is niet verbazingwekkend, omdat de vorming van zure urine althans ten dele plaats vindt in het gebied van het nefron, dat ook verantwoordelijk geacht wordt voor de vorming van hypertone urine. Pathologische processen in het niermerg kunnen zich bovendien nog uitbreiden tot andere delen van het tubulussysteem. Ook hypercalciemie kan gepaard gaan met uitgebreidere stoornissen van de nierfunctie. GERBRANDY en HELLENDORP (1958) hebben aangetoond, dat acute stijging van het calciumgehalte van het plasma tot waarden boven 14 à 15 mg/100 ml gepaard gaat met een reversibele daling van de glomerulusfiltratie tot 25 à 35 pct van de uitgangswaarde. Verlaagde glomerulusfiltraties vindt men dan ook herhaaldelijk vermeld in ziektegeschiedenissen van patiënten met hypercalciemie. In deze gevallen uit zich de nefrogene diabetes insipidus door een relatief overheersen van de polyurie over de andere nierfunctiestoornissen.

EPSTEIN c.s. (1958c, 1959) zijn er in geslaagd om bij ratten en honden, respectievelijk door toediening van calciferol en parathormon, een stoornis van het concentrerend vermogen op te wekken, zonder systematische verlaging van de glomerulusfiltratie. Bij pathologisch anatomisch onderzoek van de nieren van hun proefdieren werden focale tubulusafwijkingen gevonden in het opstijgende been van de lis van Henle, in het distale convoluut en in de verzamelbuis. Bij de ratten steeg, onder invloed van calciferol, het calciumgehalte van het serum tot gemiddeld 12.9 mg/100 ml. De hoogste osmolaliteit van de urine, na 24 uur dorsten en 12 uur na toediening van vasopressinetannaat in olie, daalde van gemiddeld 2630 tot gemiddeld 1625 mosmol/kg water. Er was geen verhoging van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen in de urine. Bij de honden werd, door toediening van parathormon, het calciumgehalte van het plasma verhoogd tot 15 à 20 mg/100 ml. De osmotische U/P verhouding daalde van waarden tussen 3 en 7 tot waarden tussen 1 en 2. GROSSMANN c.s. (1958) zagen, na intraveneuze toediening van calciumgluconaat aan mensen, een hypotone polyurie optreden, die niet te herstellen bleek door toediening van vasopressine. Zij merken op, dat deze polyurie geen eenvoudig gevolg van de hypercalciemie kan zijn, omdat de diurese prompt afnam na staken van het infuus, terwijl de hypercalciemie langer bleef bestaan.

De vraag rijst welk onderdeel van de processen rond de verhoogde calciumuitscheiding in de urine verantwoordelijk geacht moet worden voor het ontstaan van stoornissen in het concentrerend vermogen van de nieren. In aanmerking komen als oorzaak nefrocalcinose, hypercalciemie en hypercalciurie, eventueel verhoogde terugresorptie van calcium door het tubulussysteem. Het lijkt weinig waarschijnlijk, dat de oorzaak in de nefrocalcinose gezocht moet worden. Hiertegen pleit allereerst het optreden van een hypotone polyurie in de kortdurende experimenten van GROSSMAN c.s. (1958). Bovendien zagen COHEN c.s. (1957) bij twee patienten met hyperparathyreoïdie de polyurie verdwijnen, vrijwel onmiddellijk na de verwijdering van het bijnierklieradenoom, terwijl een maand na de operatie in een nierbiopsie nog belangrijke nefrocalcinose gevonden werd. SANDERSON (1959) tenslotte wekte bij ratten een stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren op door voeding met een dieet, rijk aan calcium en fosfaat. De hoogste osmolaliteit van de urine na 18 uur dorsten daalde van waarden rond 3000 tot waarden rond 1000 mosmol/l. Na overgang op een normaal dieet herstelde zich het concentrerend vermogen snel, terwijl het calciumgehalte en het histologisch beeld van de nieren niet veranderde. Het onderscheiden van hypercalciemie en hypercalciurie als oorzaak is moeilijker. Beide afwijkingen komen vrijwel steeds tezamen voor. Hypercalciurie zonder hypercalciemie ziet men bij de zogenaamde renale tubulaire acidose. Bij deze ziekte bestaat echter een nierfunctiestoornis in het gebied van het concentratiemechanisme, namelijk een onvermogen om zure urine te vormen. Overigens vonden ALLBRIGHT en REIFENSTEIN (1948, pag. 231) bij één van hun 8 gevallen een hoogste soortelijk gewicht in de urine van 1028, in 2 gevallen van 1018 en in 5 gevallen van 1012. De idiopathische hypercalciurie gaat steeds ge-

paard met stoornissen van het concentrerend vermogen. HENNEMAN c.s. (1958) vonden bij 35 lijders aan deze ziekte, met calciumuitscheidingen in de urine tussen 227 en 347 mg per etmaal, zelfs geen stoornissen van het concentrerend vermogen. In de reeds genoemde experimenten van SANDERSON (1959) leidde een calciumrijk dieet tot een belangrijke stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren, terwijl geen hypercalciemie optrad. Helaas werd de calciumuitscheiding in de urine niet gemeten. SANDERSON merkt op, dat deze wel zeker verhoogd geweest zal zijn. Hierop wijst ook de gevonden nefrocalcinose. Op het verdwijnen van de polyurie na staken van het calciuminfuus, ondanks blijvende hypercalciemie, in de proeven van GROSSMAN c.s. (1958), werd in het voorgaande al gewezen. Hoewel de besproken gegevens geen zekere gevolgtrekking toelaten, krijgt men wel de indruk, dat hypercalciurie zonder hypercalciemie kan leiden tot een stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren.

Het mechanisme van de nefrogene diabetes insipidus bij hypercalciemie c.q. hypercalciurie is een eindweegs opgehelderd door een recent onderzoek van MANITIUS c.s. (1960). Zij gaven aan ratten zodanige hoeveelheden calciferol, dat het calciumgehalte van het plasma steeg tot gemiddeld 15,7 mg/100 ml. De hoogste osmolaliteit van de urine na 12 uur dorsten en toediening van vasopressine daalde van gemiddeld 3046 tot gemiddeld 1724 mosmol/kg water. De ratten werden vervolgens gedood en in het niermergweefsel werden de gehalten van natrium, kalium, ureum en ammonium bepaald. De hieruit berekende osmolaliteit van het niermerg daalde in de papil van gemiddeld 1460 tot gemiddeld 995 mosmol/kg water. De osmolaliteit van de nierschors werd door de hypercalciemie niet beïnvloed. Het watergehalte van het niermerg was licht verhoogd bij de dieren die met calciferol waren behandeld, de kaliumconcentraties van het niermergweefsel bleven gelijk, terwijl de gehalten van natrium, ureum en ammonium percentueel ongeveer gelijkelyk daalden onder invloed van calciferol. De natriumuitscheiding in de urine steeg van 17 ± 8 tot 100 ± 43 meq/24 uur/100 g, de uitscheiding van opgeloste bestanddelen van 3.57 ± 1.28 tot 4.13 ± 0.80 mosmol/24 uur/100 g. MANITIUS c.s. veronderstelden, dat hypercalciemie de actieve terugresorptie van natrium in het concentratiemechanisme remt. De daling van de osmolaliteit van de urine was relatief sterker dan die van de osmolaliteit van het niermerg. Als tweede oorzaak van het gestoorde concentrerend vermogen veronderstellen MANITIUS c.s. daarom, dat hypercalciemie de doorlaatbaarheid van de wand van het tubulussysteem voor water zal verminderen, met name in het distale convoluut en in de verzamelbuis. In dit verband wijzen zij op waarnemingen in de literatuur, waaruit blijkt dat de doorlaatbaarheid van celmembranen voor water (DAVSON 1943) en de verhoging van de doorlaatbaarheid voor water van de amfibienblaas onder invloed van vasopressine (BENTLEY 1959) geremd worden door toevoeging van calcium aan het milieu.

Samenvattend kan men nefrogene diabetes insipidus definiëren als een stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren, niet te corrigeren door toediening van vasopressine en optredend als min of meer geïsoleerde nierfunctiestoornis, al-

thans zonder stoornissen van de glomerulusfiltratie en buiten de aanwezigheid van osmotische diurese. Zuivere vormen van nefrogene diabetes insipidus zijn zeldzaam. Bij hypercalciemie door verschillende oorzaken kan een vorm van nefrogene diabetes insipidus optreden. Het is niet zeker of hiervoor de hypercalciemie of de hypercalciurie verantwoordelijk geacht moet worden. De nefrogene diabetes insipidus bij hypercalciemie (resp. hypercalciurie) berust waarschijnlijk enerzijds op beperking van het actieve concentratiemechanisme in het niermerg, anderzijds op verminderde doorlaatbaarheid van de tubuluswand voor water.

9. *Het water-uitscheidend vermogen van de nieren bij hyperthyreoidie*

GEGEVENS over de waterdiurese bij hyperthyreoidie zijn in de literatuur nauwelijks te vinden. EPPINGER (1917) onderzocht de veranderingen in het waterdiuresepatroon bij honden na toediening van grote hoeveelheden schildklierpoeder (0.3 tot 2.1 gram per dag gedurende 7 dagen). De waterdiurese begon sneller en het maximum lag hoger. Het percentage van de gegeven dosis, uitgescheiden in $3\frac{1}{2}$ uur steeg van 60 tot 100 pct en meer. EPPINGER schreef het effect toe aan versnelde passage van water door de weefsels. VAN CREVELD (1922) deed soortgelijke waarnemingen bij konijnen, in een onderzoek, waarin hij zelf als proefpersoon optrad, steeg de wateruitscheiding 3 keer en daalde zij 1 keer onder invloed van een, een uur voor het drinken van water genomen, hoeveelheid schildklierpoeder ('twee schildkliertabletten'). KLISIECKI c.s. (1933) en GAUNT c.s. (1944) deden soortgelijke waarnemingen, resp. bij honden en ratten. Belangwekkend is uit de waarnemingen van GAUNT c.s. de duidelijk vergrote weerstand tegen waterintoxicatie, gevonden bij met thyroxine behandelde ratten.

De schaarse gegevens over de waterdiurese bij lijders aan hyperthyreoidie suggereren merkwaaardigerwijze eer een beperking dan een verhoging van het wateruitscheidend vermogen. SELYE (1950, pag. 154) vermeldt, dat bij hyperthyreoidie soms de Robinson-Power-Keplerproef positief uitvalt. Bij twee patienten met hyperthyreoidie en hypercalciemie bestonden aanwijzingen voor een gestoord waterdiuresepatroon. FRAME en DURHAM (1959) vonden een positieve Robinson-Power-Keplerproef, LEDERER en LOPEZ-PINTO (1959) vonden een verminderde uitscheiding van water in het eerste gedeelte van de '*Straussproef*'. Bij de beoordeling van de waterdiuresepatronen bij hyperthyreoidie moet men uiteraard wel rekening houden met de verhoogde perspiratio insensibilis en met de grotere kans op emotionele antidiurese van deze patienten.

10 *Dehydratie als pathogenetisch moment voor de thyreotoxische storm*

HOEWEL het begrip 'thyreotoxische storm' reeds veel jaren in de kliniek gebruikt wordt, zijn de criteria voor deze diagnose weinig scherp omschreven. In het alge-

meen duidt men iedere zeer ernstige, het leven bedreigende, toestand bij een lijder aan hyperthyreoidie als 'thyreotoxische storm' (MCARTHUR c.s. 1947). De polymorfie van het ziektebeeld blijkt uit het grote aantal ondervormen, dat erin wordt onderscheiden. LAMBERG (1959) noemt bij voorbeeld een neurocerebrale, een cardiovasculaire, een gastrointestinale, een hepatorenale, een suprarenale en een 'generale' vorm. Het lijkt weinig twijfel, dat herhaaldelijk ernstige ziektebeelden van andere oorsprong dan de hyperthyreoidie zelf, alleen omdat zij optraden bij een lijder aan hyperthyreoidie, uitgelegd zijn als thyreotoxische storm. GOETSCH (1931) vond slechts in 8 van 22 gevallen, die waren overleden onder de klinische diagnose thyreotoxische storm, geen andere doodsoorzaak bij autopsie. FOSS c.s. (1939) konden in 18 van 29 en BUXTON (1944) kon in zelfs al zijn gevallen van zogenaamde thyreotoxische storm een andere doodsoorzaak aantonen. In de loop der jaren zijn veel theorieën naar voren gebracht ter verklaring van het optreden van de zogenaamde thyreotoxische storm. Omdat het te ver zou voeren ieder van hen afzonderlijk te bespreken, zij volstaan met een opsomming van enkele hypothesen: verhoogde adrenalineproductie, overgevoeligheid voor adrenaline, anafylactoïde reactie, bijnierschorsinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, encefalomyopathie, overvloedige productie van schildklierhormonen, plotselinge uitval van de productie van schildklierhormonen, jodiumdepletie (cf. WALDENSTROM 1945, LAMBERG 1959, WALDSTEIN 1960). Belangrijk lijkt wel, dat de mogelijkheid van overvloedige productie van schildklierhormonen onwaarschijnlijk wordt, vooral door de onderzoeken van LAMBERG (1959). Zij bepaalden namelijk bij 16 van hun 17 patiënten met dreigende of manifeste thyreotoxische storm het gehalte van het aan eiwit gebonden jodium in het serum. De waarden lagen tussen 7.7 en 20.0 $\mu\text{g}/100$ ml. BLACKBURN en POWER (1955) vonden bij 283 lijders aan hyperthyreoidie met een diffuus en bij 71 lijders aan dezelfde ziekte met een nodeus struma waarden van resp. 12.7 ± 4.0 en 11.6 ± 4.5 $\mu\text{g}/100$ ml. De spreidingsbreedten bedroegen voor de twee groepen resp. van 4.4 tot 27.0 en van 5.3 tot 30.0 $\mu\text{g}/100$ ml. Onder de veronderstelling, dat het gehalte van het aan eiwit gebonden jodium in het serum de ernst van de hyperthyreoidie weerspiegelt, blijkt hieruit, dat de zogenaamde thyreotoxische storm niet berust op een extreme graad van hyperthyreoidie. Tot deze conclusie komen trouwens veel onderzoekers, zij het op minder directe gronden.

In hoofdstuk III is een lijder aan hyperthyreoidie beschreven, bij wie, in aansluiting aan een periode van vochtbeperking, een zeer ernstig klinisch ziektebeeld optrad, dat deed denken aan beschrijvingen van de zogenaamde thyreotoxische storm, terwijl de objectieve bevindingen wezen op een acute dehydratietoestand. Er bestaat een zekere verwantschap tussen de symptomatologie van de thyreotoxische storm en de verschijnselen bij extreme dehydratie. In beide toestanden vindt men symptomen als dorst, droge slijmvliezen, slik- en spraakstoornissen, groot gewichtsverlies, stijging van de lichaamstemperatuur, soms tot hyperpyretische waarden, tachycardie, extreme moeheid, spierpijnen, psychische stoornissen variërend van

apathie tot delire, cardiovasculaire collaps, coma en tenslotte dood (ELKINTON en DANOWSKI 1955, pag. 57 en 477, ADOLPH 1947, pag. 208 en 240, voor de verschijnselen bij ongecorrigeerde hypofysaire diabetes insipidus WILLIAMS 1955 pag. 90, SOFFER 1956 pag. 172). Het braken, vaak één van de beginsymptomen van de storm, zou meer passen in het beeld van het hypercalciemiesyndroom dan in dat van dehydratie; in de kindergeneeskunde is braken bij dehydratie echter geen zeldzaamheid (zie WIJFFELS 1959, pag. 8). Diarrhee, een verschijnsel, dat men ook herhaaldelijk aantreft in beschrijvingen van de thyreotoxische storm, ziet men ook bij minder ernstige vormen van hyperthyreoidie. Ook ter verklaring van de zogenaamde hypercalciemische crise bij hyperparathyreoidie is als verklaring geopperd, dat zij zou ontstaan door dehydratie ten gevolge van de hierbij optredende polyurie (SHELLING 1935, geciteerd naar ALLBRIGHT en REIFENSTEIN 1948, pag. 81).

De waarneming bij onze patient en de bovengenoemde overwegingen hebben ons (WIJDEVELD c.s. 1959, 1960, 1961) de vraag doen stellen in hoeverre vochtverlies een belangrijk pathogenetisch moment zou kunnen zijn voor het ziektebeeld, dat in de literatuur bekend staat als thyreotoxische storm. Als oorzaken van de dehydratie zouden in aanmerking kunnen komen het hoge niveau van de perspiratio insensibilis, diarrhee, braken en tenslotte een eventuele stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren. Daarnaast zal uiteraard onvoldoende vochttoediening een rol kunnen spelen.

Wanneer men met dit vooropgesteld idee de literatuur over de thyreotoxische storm bestudeert, dan wordt men telkens weer getroffen door het feit, dat symptomen van dehydratie worden vermeld of een voldoende vochttoevoer als belangrijke maatregel ter voorkoming en behandeling van dit ziektebeeld wordt genoemd. Een kleine bloemlezing uit de literatuur moge deze opvatting nader adstrueren.

ZONDEK (1930) schrijft in een artikel over 5 gevallen van 'Coma Basedowicum': *'Aufällig ist die ausserordentliche Trockenheit von Mund- und Schleimhäuten'*. GREENE en GREENE (1930) vermelden de droogte van huid- en slijmvliezen als belangrijk symptoom van de thyreotoxische storm. LAHEY beschreef in 1928, uit een materiaal van 1118 schildklieroperaties, waarvan de helft geschiedde wegens hyperthyreoidie, 6 gevallen van thyreotoxische storm. Hij adviseert (cf. ook LAHEY 1932) toediening van minimaal 3000 ml zoutsolutie en 150 gram glucose per 24 uur als therapie en profylaxe van het ziektebeeld en zegt letterlijk: *'Of measures to combat impending thyroid crises salt solution and glucose are, in our experience, the most strikingly valuable. Just how glucose and salt solution protect these patients against the rapidly destructive effects of hyperthyroidism, we cannot say . . . We do know that the administration of salt solution or glucose . . . has been the salvation of many patients in severe postoperative thyroid reactions and in patients already in severe thyroid crisis'*. BAYLEY beschreef in 1934, uit het materiaal van zijn instituut tussen 1925 en 1934, 123 gevallen van thyreotoxische storm, waarvan 51 pre- en 72 postoperatief optraden. Van de patienten met preoperatieve storm staat vermeld, dat zij allen gedehydrateerd waren. BAYLEY schrijft: *'From a therapeutic viewpoint it is well to consider thyroid*

crisis as a condition of impending dehydration and acidosis . . . and to depend upon the administration of iodine alone, even for a short time, is a serious mistake'. NORTH (1937) voerde als routine na iedere schildklieroperatie een continu druppelinfuus met 5 pct glucose gedurende verschillende dagen in, sedertdien zag hij, op 950 strumectomieën wegens hyperthyreoidie, nog slechts twee maal een thyreotoxische storm. Bij een van deze twee patienten was bovendien nog het glucose-infuus achterwege gelaten. CRILE (1937) adviseert gebruik van 5 liter 5 pct glucose intraveneus per etmaal ter preventie en behandeling van de thyreotoxische storm. Belangwekkend is, dat deze maatregel werd ingevoerd ter voorkoming van leverinsufficiëntie en dat de auteur zegt niet te begrijpen, hoe de 1000 calorieën, die op deze wijze worden gegeven, de patient voor leverafwijkingen kunnen behoeden WIJNBLOED (1937) merkte bij een van zijn patienten op, dat het urinevolume niet daalde ondanks het bestaan van braken en diarree FOSS C S (1939) noemen 'maintenance of water balance' de belangrijkste maatregel ter voorkoming van thyreotoxische storm. BANSI, die in 1939, uit een materiaal van 381 conservatief behandelde patienten met hyperthyreoidie, 32 gevallen van thyreotoxische storm publiceerde, spreekt van de 'Exsikkose des Spontancomas' en vermeldt bij de symptomatologie de zeer droge huid en slijmvliezen, de vaak zeer goed diurese, het opvallend sterke dorstgevoel en het rapide gewichtsverlies WALDENSTROM (1945) beschrijft 10 gevallen van thyreotoxische storm, die hij in de loop van 10 jaar had waargenomen. Hoewel hij speciale aandacht besteedt aan de neurologische symptomatologie, vermeldt hij als beginsymptomen sterke dorst en het optreden van een droge huid in plaats van de vochtige huid, die als regel bij hyperthyreoidie gezien wordt. Daarnaast wijst hij ook op het in de literatuur herhaaldelijk vermelde verschijnsel van de zeer droge hyperemische farynx, een symptoom dat zijns inziens dikwijls ten onrechte heeft geleid tot de veronderstelling, dat een angina de oorzaak van de storm zou zijn (cf. LAHEY 1928). Ook in de ziektegeschiedenissen van de 17 gevallen van thyreotoxische storm, die in 1959 zijn beschreven door LAMBERG, vindt men vrijwel steeds grote gewichtsverliezen, excessieve dorst of dehydratie. Van één patient worden soortelijke gewichten in de urine vermeld tussen 1009 en 1015, bij een andere patient een grote diurese met excessieve calciurie. Tenslotte vermelden JONES C S, die in 1960 21 patienten met dreigende of manifeste thyreotoxische storm hebben beschreven, als belangrijk symptoom 'a change from hyperhydrosis to dry skin'. Het is dus wel duidelijk, dat onderzoekers met ervaring van een groter aantal gevallen van thyreotoxische storm steeds getroffen zijn door belangrijke klinische dehydratieverschijnselen.

Biochemische gegevens over de thyreotoxische storm zijn in de literatuur zeer schaars. MADDOCK C S (1937) beschrijven biochemische bevindingen, bij 13 lijdens hyperthyreoidie in een artikel, getiteld 'Studies of blood chemistry in thyroid crisis'. De patienten hadden grondstofwisselingen tussen + 19 en + 44 pct. Slechts bij 3 van hen was sprake van een thyreotoxische storm, die echter gepaard ging met longoedeem! Terloops wordt gezegd, dat de gehalten van natrium, kalium, cal-

cium en anorganisch fosfaat normaal waren. Het blijkt echter niet, dat deze tijdens de storm bepaald werden. Bovendien zijn de natriumgehalten van deze patienten later gepubliceerd door PEDERSEN c.s. (1937). Zij varieerden tussen 279 en 355 mg/100 ml, d.w.z. tussen 122 en 152 meq/l! WIJNBLOED (1937) geeft bij één van zijn patienten een 'NaCl' gehalte op van 390 mg/100 ml. Het is niet duidelijk of met deze waarde de concentratie van natrium of die van chloride bedoeld is. In beide gevallen zou echter een verhoogde waarde zijn gevonden, resp. 170 meq Na⁺/l of 110 meq Cl⁻/l. Voor de verschijnselen van dehydratie bij deze en andere patienten met een thyreotoxische storm en hypercalciemie zij verwezen naar tabel 19. Een andere patient van WIJNBLOED (1937) en één van de patienten van ZONDEK (1930) hadden een normaal calciumgehalte van het plasma. Bij enkele patienten van LAMBERG (1959) zijn verhoogde ureumgehalten van het plasma beschreven. Het natriumgehalte van het plasma bedroeg bij één patiente 148 en bij één patiente 127 meq/l. WALDSTEIN c.s. (1960) delen mee, dat zij bij 20 lijdende aan thyreotoxische storm geen duidelijke afwijkingen vonden in de gehalten van electrolyten van het plasma. De bepalingen zijn echter meestal niet verricht tijdens de storm ('because of the urgent need for treatment') en het wordt niet duidelijk welke waarden wel en welke niet tijdens de storm bepaald werden. Bovendien is het de vraag of hun criterium voor de diagnose storm wel aanvaardbaar is. De frequentie van de thyreotoxische storm is in hun materiaal uitzonderlijk hoog: 20 gevallen op 284 lijdende aan hyperthyreoidie. Dit is niet verwonderlijk omdat zij iedere temperatuurstijging tot 40° C en meer als thyreotoxische storm uitleggen. In een gedeelte van hun gevallen is deze temperatuurstijging echter te herleiden tot belangrijke infectieuze processen. In dit verband verdient trouwens vermelding, dat dergelijke hoge temperaturen zeker geen voorwaarde zijn voor de diagnose thyreotoxische storm. Bij de 10 patienten van WALDENSTRÖM (1945) kwam slechts éénmaal een temperatuur boven 40° C voor; de overige patienten hadden temperaturen tussen 38 en 39° C. Ook bij de 17 patienten van LAMBERG (1959) was de temperatuur, op één geval na, steeds lager dan 40° C.

Indirecte aanwijzingen voor een eventuele rol van waterdepletie bij het ontstaan van de zogenaamde thyreotoxische storm kan men nog putten uit de factoren, waarvan men meent, dat zij het optreden van een storm zouden bevorderen. In ongeveer de helft van de gevallen treedt het ziektebeeld op in aansluiting aan operaties, uiteraard meestal aan de schildklier. Men kan zich goed voorstellen, dat in de eerste dagen na deze operatie gemakkelijk vochttekorten kunnen optreden. Hetzelfde geldt trouwens voor koortsige infectieziekten en a fortiori voor abdominale infecties als appendicitis en acute cholecystitis. Bij de zogenaamde 'minor infections', die het ontstaan van de thyreotoxische storm zouden bevorderen, vindt men opvallend vaak infecties in de mond en de keelholte als angina en tandabscessen, evt. tandextracties vermeld. Tenslotte zijn enkele gevallen van storm opgetreden in aansluiting aan ascites- en pleurapuncties. Belangwekkend is ook de waarneming van CRILE (1936), dat de thyreotoxische storm in de warme zomermaanden 2.4

maal zo frequent zou zijn als in de winter, een waarneming, die overigens door MCARTHUR c.s. (1947) wordt bestreden.

Samenvattend zou men kunnen zeggen, dat de literatuur over de zogenaamde thyreotoxische storm zeker niet in strijd is met de veronderstelling, dat waterdepletie bij de pathogenese van dit ziektebeeld een belangrijke rol zou kunnen spelen. Zij bevat voor de, enigszins vooringenomen, lezer zelfs veel fingerwijzingen in deze richting. Als oorzaken van een dergelijke dehydratie komen in aanmerking het hoge niveau van de perspiratio insensibilis, de aanwezigheid van braken en diarrhee, onvoldoende vochttoediening vooral in postoperatieve toestanden en tenslotte mogelijk ook een stoornis in het concentrerend vermogen van de nieren zoals die in deze studie beschreven wordt.

HOOFDSTUK V

SAMENVATTENDE BESCHOUWINGEN

ALS SAMENVATTEND sluitstuk van deze studie lijkt het nuttig om de waarnemingen over het concentrerend en water-uitscheidend vermogen van de nieren bij lijders aan hyperthyreoidie (hoofdstuk III) te confronteren met de moderne opvattingen over de mechanismen van de renale osmoregulering (hoofdstuk I, samengevat aan het einde van hoofdstuk I) en met literatuur gegevens over enkele vraagstukken rond de nierfunctie bij hyperthyreoidie (hoofdstuk IV). Op deze wijze kan worden onderzocht in hoeverre het mogelijk is om een interpretatie te vinden voor de gevonden afwijkingen. Voor de methoden, die in het experimenteel gedeelte van dit onderzoek zijn gebruikt, zij verwezen naar hoofdstuk II.

In hoofdstuk III is beschreven hoe bij 13 van 28 lijders aan hyperthyreoidie een reversibele stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren werd gevonden. De afwijking bleek het duidelijkst bij drie van deze patienten, bij wie de hyperthyreoidie gepaard ging met hypercalciemie. De gevonden frequentie van hypercalciemie bij hyperthyreoidie lijkt zeer hoog, gezien het feit, dat in de literatuur sedert 1935 slechts 20 gevallen konden worden gevonden van hyperthyreoidie met hypercalciemie, zonder aanwijzingen voor het bestaan van hyperparathyreoidie (hoofdstuk IV paragraaf 7). Het lijkt weinig twijfel, dat deze complicatie van hyperthyreoidie in het verleden aan de aandacht ontsnapt is. Hoewel herhaaldelijk diuretische effecten van schildklierpreparaten zijn beschreven, in het bijzonder in proeven met gehypofysectomeerde dieren, vindt men slechts zelden polyurie en polydipsie vermeld als symptomen van hyperthyreoidie. Dit geldt niet voor de genoemde groep van lijders aan hyperthyreoidie met hypercalciemie. Bij 18 van de 20 beschreven gevallen werden dorst, polyurie of symptomen van dehydratie gevonden. Bij zes van hen bleek bij een gericht onderzoek het concentrerend vermogen van de nieren gestoord. Het klinische belang van het herkennen van de hypercalciemie blijkt uit het feit, dat bij 7 van de 20 genoemde gevallen van hyperthyreoidie met hypercalciemie zeer ernstige klinische ziektebeelden werden gevonden, in een drietal gevallen beschouwd als thyreotoxische storm.

Over de vraag of ook buiten de aanwezigheid van hypercalciemie het concentrerend vermogen van de nieren bij hyperthyreoidie gestoord kan zijn bestaat in de literatuur een controverse tussen WESTON C S. en EPSTEIN C S. (hoofdstuk IV paragraaf 3). Op grond van de in hoofdstuk III beschreven bevindingen moet deze vraag, in tegenstelling tot de opvatting van EPSTEIN C S., bevestigend beantwoord worden. Hoewel de stoornis van het concentrerend vermogen steeds het duidelijkst was bij de hypercalciemische patienten, werd zij toch ook gevonden bij een aantal lijders aan hyperthyreoidie zonder hypercalciemie.

De gevonden stoornis van het concentrerend vermogen bleek bij onze patienten niet te berusten op minder sterke hypertonie van het plasma tijdens vochtbeperking.

In de groep van normocalciemische lijdens aan hyperthyreoidie trad integendeel – onafhankelijk van het bestaan van concentratiestoornissen – een sterkere dehydratie op tijdens de concentratieproef dan bij de normale proefpersonen. Er waren geen aanwijzingen voor een verminderde functie van de neurohypofyse of voor een versnelde afbraak van circulerend vasopressine bij hyperthyreoidie. De concentratiestoornis moest dus worden verklaard door een onvermogen van de nieren om de hoogst mogelijke antidiurese tot stand te brengen. In overeenstemming met gegevens uit de literatuur bleek de glomerulusfiltratie bij de patiënten van dit onderzoek ongestoord. In tegenstelling tot – onbewezen – veronderstellingen in de literatuur vonden wij geen verhoging van de uitscheiding van opgeloste bestanddelen in de urine bij lijdens aan hyperthyreoidie. De gevonden stoornis kon dus niet worden uitgelegd als uiting van osmotische diurese.

Wanneer men tracht om, vanuit de moderne opvattingen over de mechanismen van de renale osmoregulering (hoofdstuk I), te speculeren over de oorzaken van een stoornis in het concentrerend vermogen van de nieren, dan komen de volgende mogelijkheden in aanmerking.

[1] beperking van het vermogen om een voldoende hoge niermerghypertonie te vormen.

- a. door verstoring van de functie van het tubulaire tegenstroom-multiplicatiesysteem.
- b. door verstoring van de functie van het vasculaire tegenstroom-uitwisselings-systeem.

[2] beperking van de osmotische equilibrering tussen de tubulusurine in het distale convoluut en de verzamelbus enerzijds en het omgevend nierweefsel anderzijds

Voor ieder van de opgesomde mogelijkheden zou men bij hyperthyreoidie argumenten kunnen opnoemen. Een belemmering van de functie van het tubulaire tegenstroom-multiplicatiesysteem zou men zich kunnen voorstellen, wanneer men zou aannemen, dat de verhoogde schildklierfunctie de enzymatische processen, nodig voor het actieve transport van natrium, dat de basis vormt van het tegenstroom-multiplicatiesysteem, nadelig zou beïnvloeden. Een belemmering van de functie van het vasculaire tegenstroom-uitwisselings-systeem kan men zich veroorzaakt denken door de veranderde circulatoire verhoudingen bij hyperthyreoidie, die zouden kunnen leiden tot verhoging van de stroomsterkte in de vasa recta. De veronderstelling, dat de osmotische equilibrering tussen tubulusurine en omgevend nierweefsel bij hyperthyreoidie beperkt zou kunnen worden, raakt aan het probleem van de stoornissen in de calciumhuishouding bij hyperthyreoidie. Bij de patiënten waaraan deze studie gewijd is, zijn vrijwel geen gegevens verzameld over de calciumuitscheiding in de urine. Op grond van gegevens uit de literatuur is het echter

waarschijnlijk, dat bij hen een meer of minder sterke hypercalciurie bestaan heeft. Het lijkt zelfs waarschijnlijk, dat de bij enkele patienten gevonden hypercalciemie berust op zeer sterke hypercalciurie. Een argument hiervoor zou kunnen zijn de sterke verhoging van de calciumuitscheiding, die bij één van de patienten met hypercalciemie werd gevonden. Stoornissen van het concentrerend vermogen bij hypercalciemie door verschillende oorzaken zijn in de literatuur veelvuldig beschreven. Er zijn aanwijzingen, dat ook hypercalciurie gepaard kan gaan met een gestoord concentrerend vermogen van de nieren. Tot voor kort werd deze stoornis uitsluitend geweten aan verminderde doorlaatbaarheid van de wanden van de verzamelbuis en het distale convoluut voor water. Een recent onderzoek heeft echter aangetoond, dat experimentele hypercalciemie bovendien gepaard gaat met daling van de niermerghypertone.

Een zekere keus uit de geopperde mogelijkheden is op grond van de gegevens in deze studie niet mogelijk. Wellicht verdient het aanbeveling om in de toekomst te trachten de stoornis in het concentrerend vermogen bij hyperthyreoidie te correleren aan de mate van hypercalciurie en om in experimenteel onderzoek de osmotische verhoudingen in de nieren bij hyperthyreoidie nader te bestuderen.

Vanuit klinisch standpunt zou men de concentratiestoornis bij hyperthyreoidie kunnen rangschikken in de groep van dreigende of manifeste polyurie bij intacte glomerulusfiltratie, buiten de aanwezigheid van osmotische diurese en niet reagerend op toediening van vasopressine. Dit beeld wordt wel omschreven als 'nephrogenic diabetes insipidus'.

Als tegenhanger van het concentrerend vermogen werd in deze studie ook het water-uitscheidend vermogen bij hyperthyreoidie onderzocht. Uit de resultaten blijkt, in overeenstemming met een enkel gegeven uit de literatuur, dat het patroon van de waterdiurese bij hyperthyreoidie gestoord kan zijn in de zin van een verminderde uitscheiding van gedronken water. De stoornis werd gevonden bij alle patienten, bij wie hypercalciemie werd gevonden. Ook hiervoor zijn in de literatuur enkele indirecte aanwijzingen te vinden. Bij de normocalciemische patienten bleek de gestoorde waterdiurese niet gebonden aan de aanwezigheid van een gestoord concentrerend vermogen, echter mogelijk wel aan de mate van dehydratie, die in de loop van concentratieproeven optrad. Deze laatste bevinding doet veronderstellen, dat het niveau van de perspiratio insensibilis samenhangt met de stoornis van het waterdiuresepatroon. Het feit, dat het waterdiuresepatroon niet normaal werd onder invloed van tevoren toegediend cortison, maakt verklaring ervan door bijnierschorsinsufficiëntie onwaarschijnlijk. De invloed van emotionele antidiurese is moeilijk te schatten. Het patroon van de waterdiurese bleek zich te herstellen tijdens de behandeling van de hyperthyreoidie.

Bij één patient werd, in aansluiting aan een periode van vochtbeperking, een ernstig acuut ziektebeeld waargenomen, dat deed denken aan beschrijvingen van de zogenaamde thyreotoxische storm. De objectieve bevindingen pleitten voor het bestaan van extreme dehydratie. De literatuur over de zogenaamde thyreotoxische

storm geeft geen bevredigende verklaring voor de afwijking, die aan dit ziektebeeld ten grondslag ligt. Zij bevat echter voor de – enigszins vooringenomen – lezer veel gegevens, die pleiten voor het bestaan van ernstige dehydratie bij patiënten met de zogenaamde thyreotoxische storm. Naast het hoge niveau van de perspiratio insensibilis en naast vochtverlies uit anderen hoofde, bij voorbeeld door braken of diarree, zou – bij onvoldoende vochtopneming – de in deze studie beschreven stoornis van het concentrerend vermogen van de nieren kunnen bijdragen aan het ontstaan van ernstige dehydratie bij lijdens aan hyperthyreoidie. Het lijkt daarom verantwoord om de hypothese te opperen, dat dehydratie een belangrijke rol zou kunnen spelen in de pathogenese van de zogenaamde thyreotoxische storm.

HOOFDSTUK VI

RENAL CONCENTRATING AND WATER EXCRETING CAPACITY IN HYPERTHYROIDISM

THIS DOCTORAL thesis reports a study of renal concentrating and water excreting capacity in hyperthyroidism. By way of an introduction a survey of the modern concepts about urinary osmoregulation by the kidney is given in Chapter I. These concepts have been developed for the greater part since 1951 when the hypothesis of the countercurrent multiplication function of the loops of Henle was put forward by HARGITAY and KUHN. They may be summarized as follows.

Experiments in which small quantities of tubular urine have been taken from different parts of the tubular system by micropunction (WIRZ, GOTTSCHALK and MYLLE) or microcatheterization (ULLRICH et al.) have revealed two areas of hypertonicity in the concentrating mammalian kidney viz. the loops of Henle and the collecting ducts. Equal osmolality values were found in the collecting ducts, in the loops of Henle and in the vasa recta at the same levels of the renal medulla. Hypotonia, on the other hand, was found in the first part of the pars convoluta of the distal convolute with a gradual change into isotonicity further down this part of the nephron. These findings have led to the conclusion, that the formation of hypertonic urine must take place in the collecting ducts.

It is generally accepted, that this final hypertonicity is caused by back diffusion of water in the course of an osmotic equilibration process between the contents of the collecting ducts and the surrounding renal medullary tissue. The hypertonicity of the renal medulla implied in this theory, was found as long ago as 1908 by HIROKAWA and has been confirmed in a number of recent investigations. The osmolality of the renal medulla has been shown to rise gradually from the cortico-medullary boundary in the direction of the renal papilla. Here it reaches values which approximate those of the simultaneously produced hypertonic urine.

It is supposed that renal medullary hypertonia is caused by transport of solute from the tubular system into the surrounding interstitium. There are good reasons to assume an active transport of sodium ions – immediately followed by chloride as a result of the electro-chemical gradient established – into the inner part of the outer medullary zone. Some observations do suggest an active transport of urea in this zone. Such an active transport of solute is attributed to the pars recta of the distal convolute. We feel that the anatomical structure of Henle's loop may be inconsistent with the hypothesis that the whole ascending limb of the loop would be capable of active sodium transport. It might rather suggest a limitation of this function to the pars recta of the distal convolute.

Besides the active transport from Henle's loop, sodium and urea have also been shown to be transported from the tubular urine in the collecting ducts. Here

a part of the sodium is actively exchanged against other ions as potassium, hydrogen and ammonium. The possibility must be considered that these exchange mechanism may contribute to the hypertonia of the renal medulla, as the formation of hydrogen and ammonium ions may increase the number of osmotically active particles.

The gradual increase of osmolality in the renal medulla along the corticopapillary axis together with the hairpin-like architecture of the renal medullary tubular and vascular systems have roused associations with the so-called counter-current systems known in physical chemistry. In such a system an actively caused concentration gradient between two legs of a hairpin loop (single effect) can, in the case of flow in the circuit, give rise to a gradual increase of osmolality along the axis of the loop in the direction of the bending point (countercurrent multiplication system). If, however, a concentration gradient between the two legs is built up by perfusion of a hypertonic region, and if passive equilibration of this difference is possible, the countercurrent architecture will result in a lowering of the effective flow along the axis of the loop in the direction of the bending point (countercurrent exchange system).

In the current conception the loops of Henle are supposed to act like a counter-current multiplication system whereas the vasa recta are considered a mechanism conserving by countercurrent exchange the hypertonicity, created by the tubular system. The single effect is attributed to the above-mentioned active sodium transport from the ascending limb into the interstitium, being communicated to the thin segment. Although many details of qualitative and particularly quantitative nature remain to be elucidated, the countercurrent hypothesis undoubtedly gives an attractive explanation for the osmotic stratification found in the renal medulla.

As to the action of vasopressin it is generally agreed that this hormone causes an increase of the permeability of the tubular wall for water. This hypothesis is mainly based upon the assumption of an analogy between the action of vasopressin in renal physiology and its action upon isolated biological membranes, the subject of extensive studies by USSING et al. Recent work in Russia (GINETZINSKY et al.) may have given further information about the mechanism of vasopressin activity. Degradation of a hyaluronic acidlike material in the basement membrane and the intercellular spaces of the wall of the collecting system has been observed in mammals after dehydration and administration of vasopressin. By promoting osmotic equilibration between the tubular urine and the surrounding renal tissue, vasopressin will diminish the quantity of urine entering the collecting ducts and increase the osmolality of the tubular urine to isotonicity in the course of the distal convolute and to hypertonicity during the passage through the collecting ducts. In the case of hypotonicity of the final urine a lower osmolality of the renal medulla has been found than in thirsting mammals. This fact has given rise to the view, that vasopressin may also contribute directly to the formation of renal medullary hypertonia. The mechanism of this part of the action of vasopressin is not clear as yet.

The adrenal glycocorticoid function also plays a role in renal osmoregulation. There are good reasons to accept the view, that this hormonal activity can diminish the permeability for water of the tubular wall, independently of the level of circulating vasopressin.

The effect of the glomerular filtration rate and of the solute excretion upon the osmolality of the urine can be explained, qualitatively at least, by their influence on the speed of flow in the tubular system and by their effect upon the supply of sodium, possibly also of urea, to the concentrating mechanism.

The important effect of circulatory hemodynamics upon the renal osmoregulation can be only partly explained by a direct influence upon renal medullary circulation. There are strong arguments in favour of a connection between the adequacy of the arterial circulating volume to the requirements of peripheral metabolism on the one side and neurohypophyseal function on the other.

THE SPECIAL investigation, reported in this thesis, is discussed in Chapters II to V.

Chapter II is devoted to a description of the methods used. The effect of dehydration was studied by means of a modification of the current concentration test, in which the influence of a 36 hour period of fluid deprivation upon the composition of the urine and the plasma were studied. A specimen of this concentration test is given in figure 8, a survey of the results in 19 normal subjects can be found in figure 9 and tables 1A and 1B. The effects of induced hypertonia of the plasma and of vasopressin administration were studied by means of a modification of the procedure described by CARTER and ROBBINS. This modification consists in administering 2.5 pct NaCl and vasopressin over and above continuous hydration. A specimen of this test is given in figure 11, the results in a small number of normal subjects are given in tables 3A and 3B and figure 12. The effect of exogenous vasopressin was also studied by combining a 12 hour period of fluid deprivation with administration of vasopressin tannate in oil. The effect of hydration was studied by means of a modification of OLEESKY's water diuresis test. Normal results are given in figure 15 and tables 4A and 4B. A description is also given of an apparatus for the measurement of osmolality by freezing point depression, according to BOWMAN et al. Determinations of the osmolality of urine by cryoscopy have been compared with 'calculated osmolality', obtained by addition of the double molar value of the concentrations of sodium and potassium to the molar value of the urea concentration. The statistically analyzed results are given in figure 19. A similar comparison has been made between the osmolality and the specific gravity of urine (figure 18).

In Chapter III the results of a study of renal concentrating and water excreting capacity in 28 patients suffering from hyperthyroidism are described. A survey of the clinical and biochemical details about the patients is given in table 11.

Three of the patients showed a temporary hypercalcemia. In these patients renal concentrating and water excreting capacity were seriously disturbed. In one of the

hypercalcemic patients a severe clinical crisis was induced by a 36 hour period of fluid deprivation. The clinical picture resembled descriptions of the so-called thyroid storm, whereas the objective findings pointed to an acute dehydration syndrome. Some observations in this patient are put together in figure 22. Concentration tests and water diuresis tests in hypercalcemic patients are given in figures 25, 26 and 24. The disturbance of renal function appeared to be reversible by antithyretic treatment in all of them.

An impairment of renal concentrating capacity was also found in 10 out of 25 patients suffering from hyperthyroidism without hypercalcemia. All concentration tests performed are collected in tables 12A and 12B. They are compared to normal results in figures 27 and 28. In 6 out of these 10 patients concentration tests were repeated during or after treatment. In all of them normal results were found. Concentration tests performed in one patient before, during and after treatment are given in figure 29. There was no statistically significant difference in the degree of dehydration between the normocalcemic patients with and those without an impairment of the renal concentrating capacity whereas both groups were significantly more dehydrated than the normal subjects (table 14). The evidently greater loss of water in hyperthyroidism seems to be a result of the high level of insensible perspiration. The impairment of renal concentrating capacity, therefore, cannot be ascribed to a less degree of dehydration during water deprivation. The finding of normal results in Carter tests in cases with a relative concentrating inability (table 16, figure 30) excludes the possibility of neurohypophyseal insufficiency in hyperthyroidism.

Moreover it tells against an accelerated destruction of circulating vasopressin. This argument is supported by the fact that the concentrating defect could not be restored by administration of vasopressin tannate in oil (table 15). From these considerations the conclusion is drawn that the impairment of renal concentrating capacity must be due to an incapacity of the tubular system to bring about maximal antidiuresis. This intrarenal defect could neither be explained by a reduction of the glomerular filtration rate nor by an increase of the solute excretion in the urine (table 12A, figure 27).

Water diuresis tests were performed in 16 patients with normocalcemic hyperthyroidism. In 7 of them an abnormal pattern was found: maximal diuresis and total water excretion after a water load were lower than in normal subjects (table 17A, figure 31). In these cases administration of cortisone did not re-establish the normal pattern of water excretion (table 17B, figure 31). So adrenocortical insufficiency seemed improbable. There was no connection between the impairment of water excreting capacity and the degree of concentrating inability. But the degree of dehydration in the course of concentration tests did seem to be related to the pattern of water diuresis. The level of insensible perspiration, therefore, may be a cause of the impairment of water excreting capacity. It remains difficult, however, to evaluate the role of emotional instability. Repeated water diuresis

tests during or after treatment always gave normal results.

Chapter IV gives a survey of a number of data from literature related to the subject of this study. Older investigations of diuretic effects of thyroid preparations are discussed; some reports of polyuria in hyperthyroidism are mentioned. Due attention is paid to the controversy between WESTON et al. and EPSTEIN et al. about the occurrence of a diminished sensitivity of the kidney to vasopressin in hyperthyroidism. Investigations about renal function in hyperthyroidism are mentioned, indicating that parameters other than renal concentrating capacity give normal results. Some findings from literature about circulatory hemodynamics in hyperthyroidism and some related conditions are discussed. Data about calcium metabolism in hyperthyroidism are reviewed. Twenty cases of hyperthyroidism with hypercalcemia could be collected from literature since 1935 (table 19). In 7 of them acute clinical crises were observed. Polyuria, polydipsia and clinical or biochemical symptoms of dehydration were frequently found in this series. Properties, causes and mechanisms of the syndrom of 'nephrogenic diabetes insipidus' are reviewed with special emphasis on the occurrence of this picture in hypercalcemia, perhaps also in hypercalciuria. A disturbance of water-excreting capacity in hyperthyroidism can be suspected from a single statement about falsely positive Robinson-Power-Kepler tests occurring in this disease. In a great number of cases of thyroid storm in literature indications for the existence of dehydration could be found. Many authors have emphasized the necessity of sufficient fluid supply in the treatment of this clinical picture. The symptoms of the so-called thyroid storm appear to be related to those of extreme dehydration. Moreover there is no satisfactory explanation for the disturbance fundamental to the thyroid storm so far.

In Chapter V the data from literature are confronted with the results of our own work. To 19 cases of hyperthyroidism with hypercalcemia 3 cases could be added. The controversy between WESTON and EPSTEIN is decided in favour of the statement of the former viz. that concentrating disturbances may occur in hyperthyroidism. In accordance with data from literature the glomerular filtration rate was normal in our patients. In contrast with unsubstantiated suggestions from literature we have not found an enhancement of total solute excretion in hyperthyroidism. It is tempting to speculate on the possible mechanisms of an apparently intrarenally localized concentrating defect from the point of view of the newer concepts about urinary osmoregulation by the kidney. In this connection either a relative lowering of renal medullary hypertonia or a defective osmotic equilibration between the renal medulla and the contents of the collecting ducts may be considered possible causes. The increase in cardiac output in hyperthyroidism may increase the blood flow in the vasa recta and thus limit the countercurrent exchange capacity of the vascular system in the renal medulla. On the other hand the disturbed utilization of oxygen in hyperthyroidism may impair the sodium transport mechanism, which is responsible for the countercurrent multiplication

function of Henle's loop. It appears from literature that a defective osmotic equilibration as well as a diminished renal medullary hypertonia have been found in hypercalcemia. It could be asked whether the hypercalciuria generally found in hyperthyroidism might be the cause of the impairment of renal concentrating capacity as found in some of our patients. Correlation of the impairment of concentrating capacity with the degree of hypercalciuria as well as experimental work on intrarenal osmotic phenomena in hyperthyroidism may come to solve the problem in the future.

Finally we have been impressed by the fact, that the dehydration syndrome of our first patient strikingly resembled descriptions of the so-called thyroid storm whereas the objective findings suggested an acute dehydration syndrome. Literature about the thyroid storm contains many data pointing to marked dehydration as a possible cause. Furthermore there seems to be no alternative and satisfactory explanation for the disturbance fundamental to this clinical picture. Apart from the high level of insensible perspiration together with fluid loss from other sources like vomiting and diarrhoea a defect in renal water conservation, as described in this study, may contribute to the occurrence of dehydration in hyperthyroidism. So the assumption may be justified that extreme dehydration plays an important role in the pathogenesis of the so-called thyroid storm.

BIBLIOGRAFIE¹

I. HOOFDSTUK I

- ANDERSEN B. en H. H. USSING (1957) *Solvent drag on non-electrolytes during osmotic flow through isolated toad skin and its response to antidiuretic hormone*. Acta physiol. scandiv. 39, 228.
- BALDWIN D. S., H. J. BERMAN, H. O. HEINEMANN en H. W. SMITH (1955) *The elaboration of osmotically concentrated urine in renal disease*. J. Clin. Invest. 34, 800.
- BERLINER R. W. en D. G. DAVIDSON (1957) *Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone*. J. Clin. Invest. 36, 1416
- BERLINER R. W., N. G. LEVINSKY, D. G. DAVIDSON en M. EDEN (1958) *Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone*. Am. J. Med. 34, 730.
- BERLYNE G. M. (1960) *Urinary hyaluronidase*. Nature, Londen 185, 389.
- BLOMHERT G. (1951) *Over de zogenaamde waterdiurese*. Dissertatie, Amsterdam.
- BLOMHERT G., J. A. MOLHUYSEN, J. GERBRANDY, L. A. DE VRIES en J. G. G. BORST (1951) *Diuretic effect of isotonic saline solution compared with that of water. Influence of diurnal ritm*. Lancet II, 1011.
- BOOY H. L. (1956) *Inleiding tot de fysische biochemie, in het bijzonder voor medici en biologen*. Erven Bohn, Haarlem.
- BORST J. G. G. (1948) *The maintenance of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride; an essential factor in the genesis of oedema*. Acta med. scandinav. Suppl. 207.
- BORST J. G. G. en L. A. DE VRIES (1950) *The three types of 'natural' diuresis*. Lancet II, 1.
- BORST J. G. G. (1954) *The characteristic renal excretion patterns associated with excessive or inadequate circulation in A. A. G. LEWIS en G. E. W. WOLSTENHOLME Ciba Foundation Symposion on the kidney*, pag. 255. Churchill, Londen.
- BORST J. G. G. (1955) *Non postural nycturia in Simmond's disease*. Livre jubilaire Paul Govaerts, pag. 410.
- BORST J. G. G. (1959) *Hyper- und Hyponatriämie infolge Kreislaufstörungen*. Deutsches med. J. 10, 349.
- BORST J. G. G., L. A. DE VRIES, A. M. VAN LEEUWEN, G. J. H. DEN OTTOLANDER en V. CEJKA (1960) *The maintenance of circulatory stability at the expense of volume and electrolyte stability*. Clin. Chim. Acta 5, 887.
- BRODSKY W. A., S. RAPOPORT, H. N. GRAUBARTH en A. H. LEVKOFF (1952) *Osmotic diuresis as a measurement of renal function in man*. J. appl. Physiol. 5, 62.
- BRUN C., E. O. E. KNUDSEN en F. RAASCHOU (1945a) *The influence of posture on the kidney function. I The fall of the diuresis in the erect posture*. Acta med. scandinav. 122, 315.
- BRUN C., E. O. E. KNUDSEN en F. RAASCHOU (1945b) *The influence of posture on*

¹ De gebruikte afkortingen zijn ontleend aan de Quarterly Cumulative Index Medicus, Chicago.

the kidney function. II Glomerular dynamics in the passive erect posture. Acta med. scandinav. 122, 332.

BRUN C., E. O. E. KNUDSEN en F. RAASCHOU (1945c) *Post-syncopal oliguria. Kidney function and circulatory collapse.* Acta med. scandinav. 122, 381.

BRUN C., E. O. E. KNUDSEN en F. RAASCHOU (1945d) *On the cause of post-syncopal oliguria.* Acta med. scandinav. 122, 486.

CARONE F. A. en F. H. EPSTEIN (1960) *Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid disease. Evidence in man of the role of the collecting ducts in concentrating urine.* Am. J. Med. 29, 539.

CHALMERS T. M., A. A. G. LEWIS en G. L. S. PAWAN (1951) *The effect of posterior pituitary extracts on the renal excretion of sodium and chloride.* J. Physiol. 112, 238.

DARMADY E. M., J. DURANT, E. R. MATTHEWS en F. STRANACK (1960) *Location of ¹³¹I Pitressin in the kidney by autoradiography.* Clin. Sc. 19, 229.

DEL GRECO F. en H. E. DE WARDENER (1956) *The effect on urine osmolarity of a transient reduction in glomerular filtration rate and solute output during a 'water' diuresis.* J. Physiol. 131, 307.

DICKENS F. en H. WEIL-MALHERBE (1936) *Metabolism of normal and tumor tissue. A note on the metabolism of the medulla of the kidney.* Biochem. J. 30, 659.

DICKER S. E. en M. G. EGGLETON (1960a) *Antidiuretic activity and hyaluronidase in human urine.* J. Physiol. 151, 44P.

DICKER S. E. en M. G. EGGLETON (1960b) *Urinary hyaluronidase and antidiuretic activity in nephrogenic diabetes insipidus.* Excerpt van voordracht op het eerste internationale congres voor nephrologie Evian les Bains 1960, Excerpta Medica International Congress Series 29, 38.

DINGMAN J. F. en R. H. DESPOINTES (1960) *Adrenal steroid inhibition of vasopressin release from the neurohypophysis of normal subjects and patients with Addison's disease.* J. Clin. Invest. 39, 1851.

DORHOUT MEES E. J. (1958) *Onderzoek naar de oorzaken van verminderde urineconcentratie bij nierziekten.* Dissertatie, Utrecht.

DORHOUT MEES E. J. (1959) *Relation between maximal urine concentration, maximal water reabsorption capacity, and mannitol clearance in patients with renal disease.* Brit. M. J. I, 1159.

DYKE H. B. VAN en R. G. AMES (1951) *Alcohol diuresis.* Acta endocrinol. 7, 110.

EMERY E. W., A. H. GOWENLOCK, A. G. RIDDELL en D. A. K. BLACK (1959) *Intrarenal variations in haematocrit.* Clin. Sc. 18, 205.

EPSTEIN F. H., M. J. RIVERA en F. A. CARONE (1958) *The effect of hypercalcemia induced by calciferol upon renal concentrating capacity.* J. Clin. Invest. 37, 1702.

EPSTEIN F. H., D. BECK, F. A. CARONE, H. LEVITIN en A. MANITIUS (1959) *Changes in renal concentrating ability produced by parathyroid extract.* J. Clin. Invest. 38, 1214.

GAUNT R., J. H. BIRNIE en W. J. EVERSOLE (1949) *Adrenal cortex and water metabolism.* Physiol. Rev. 29, 281.

- GAUNT R., C. W. LLOYD en J. J. CHART (1957) *The adreno-neurohypophysial interrelationship*. In H. HELLER *The neurohypophysis*, pag. 233. Butterworth, Londen.
- GIEBISCH G. en R. LOZANO (1959) *The effects of adrenal steroids and potassium depletion on the elaboration of an osmotically concentrated urine*. J. Clin. Invest. 38, 843.
- GIEBISCH G. (1960) *Measurements of electrical potentials and ion fluxes on single renal tubulus*. In K. KRAMER en K. J. ULLRICH *Nierensymposion Göttingen 1959*, pag. 49. Thieme, Stuttgart 1960 en in *Circulation* (1960) 21, 879.
- GINETZINSKY A. G. (1958) *Role of hyaluronidase in the reabsorption of water in renal tubules*. Nature, Londen 182, 1218.
- GINETZINSKY A. G., T. V. KRESTINSKAYA, JU. V. NATOCHIN, M. G. SAX en L. K. TITOVA (1960) *Evolution of the substrate acted upon by antidiuretic hormone*. Physiol. Bohemoslov. 9, 166.
- GINSBURG M. (1954) *The secretion of antidiuretic hormone in response to haemorrhage and the fate of vasopressin in adrenalectomized rats*. J. Endocrinol. 11, 165.
- GLIMSTEDT G. (1942) *Quantitative histopochemische Untersuchungen über die Nieren. I Die Verteilung der Chloride*. Ztschr. mikr. anat. Forsch. 52, 335.
- GOTTSCHALK C. W. en M. MYLLE (1956) *Micropuncture study of pressures in proximal tubulus and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures*. Am. J. Physiol. 185, 430.
- GOTTSCHALK C. W. en M. MYLLE (1959) *Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism: evidence for the counter-current hypothesis*. Am. J. Physiol. 196, 927.
- GOTTSCHALK C. W. (1960a) *Osmotic regulation in the mammalian nephron*. Circulation 21, 861.
- GOTTSCHALK C. W. (1960b) Niet gepubliceerde mededeling op het eerste internationale congres voor nephrologie, Evian les Bains 1960; wordt gepubliceerd in de Am. J. Physiol.
- GOTTSCHALK C. W., W. E. LASSITER en M. MYLLE (1960c) *Localization of urine acidification in the mammalian kidney*. Am. J. Physiol. 198, 581.
- GOWENLOCK A. H., E. W. EMERY, A. G. RIDELL en D. A. K. BLACK (1959) *Intrarenal variations in sodium and potassium distribution*. Clin. Sc. 18, 514.
- GRUPP G. en K. HIERHOLZER (1957) *Der O₂-Verbrauch von Nierengewebe verschiedener Zonen*. Ztschr. Biol. 109, 197.
- GUINNEBAULT M. en F. MOREL (1957) *Rôle de la surrenale dans les mécanismes de concentration de l'urine*. Compt. rend. Acad. Sc. 244, 2741.
- HARGITAY B. en W. KUHN (1951) *Das Multiplikationsprinzip als Grundlage der Harnkonzentrierung in der Niere*. Ztschr. Elektrochemie 55, 539 cf ook W. KUHN en K. RYFFEL (1942) *Herstellung konzentrierter Lösungen durch blosse Membranwirkung. Ein Modellversuch zur Funktion der Niere*. Ztschr. physiol. Chem. 276, 145.
- HERVEY G. R., R. A. MCCANCE en R. G. O. TAYLOR (1945/46) *Further observations on the cause of a diuresis during hydropenia*. J. Physiol. 104, 43P.

- HERVEY G. R., R. A. MCCANCE en R. G. O. TAYLOR (1946) *Forced diuresis during hydropenia*. Nature, Londen 157, 388.
- HILGER H. H., J. D. KLÜMPER en K. J. ULLRICH (1958) *Wasserrückresorption und Ionentransport durch die Sammelrohrzellen der Säugetierrniere (Mikroanalytische Untersuchungen)*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 218.
- HILTON J. G. (1960) *Adrenocorticotropic action of antidiuretic hormone*. Circulation 21, 1038.
- HIROKAWA W. (1908) *Über den osmotischen Druck des Nierenparenchyms*. Beitr. chem. Physiol. Path. 11, 458.
- HOLT S. P. TEN, L. A. DE VRIES en J. G. G. BORST (1952) *Over de invloed van houding en beweging op de uitscheiding van water en electrolyten en over het ontstaan van nycturie*. Ned. tijdschr. geneesk. 96, 2244.
- JAENIKE J. R. en R. W. BERLINER (1960) *A study of distal renal tubular functions by a modified stop flow technique*. J. Clin. Invest. 39, 481.
- KESSLER R. H., K. HIERHOLZER, R. S. GURD en R. F. PITTS (1958) *Localization of diuretic action of chlormerodrin in the nephron of the dog*. Ann. J. Physiol. 194, 540.
- KLEEMANN C. R., M. E. RUBINI, E. LAM DIN en F. H. EPSTEIN (1955) *Studies on alcohol diuresis. II The evaluation of ethyl alcohol as an inhibitor of the neurohypophysis*. J. Clin. Invest. 34, 448.
- KLEEMANN C. R., M. H. MAXWELL en R. E. ROCKNEY (1958) *Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. I The role of altered glomerular filtration rate and solute excretion*. J. Clin. Invest. 37, 1799.
- KLEEMANN C. R., J. KOPLOWITZ, M. H. MAXWELL, R. CUTLER en J. T. DOWLING (1960) *Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. II Interrelationships of adrenal cortical steroids and antidiuretic hormone in normal subjects and in diabetes insipidus*. J. Clin. Invest. 39, 1472.
- KLÜMPER J. D., K. J. ULLRICH en H. H. HILGER (1958) *Das Verhalten des Harnstoffs in den Sammelrohren der Säugetierrniere*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 238.
- KOEFOED J. en P. J. KNUDSEN (1960) *Countercurrent concentration by a colloid-degradation water pump in the renal papilla*. Excerpt van mededeling op het eerste internationale congres voor nephrologie Evian les Bains 1960, Excerpta Medica International Congress Series 29, 87. Aangevuld door persoonlijke mededelingen.
- KOEFOED-JOHNSEN V. en H. H. USSING (1953) *The contributions of diffusion and flow to the passage of D₂O through living membranes*. Act. physiol. scandinav. 28, 60.
- KRAMER K. (1959) *Fortschritte der normalen Physiologie der Niere*. Klin. Wochenschr. 37, 109.
- KRAMER K., K. THURAU en P. DEETJEN (1960) *Hämodynamik des Nierenmarks. I Capilläre Passagezeit, Blutvolumen, Gewebshämatokrit und O₂-Verbrauch des Nierenmarks in situ*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 251.
- KRAKUSIN J. G. en R. B. BENNING (1955) *Radioautographic localization of Na⁺₂₂ in the rat kidney*. A.M.A. Arch. Pathol. 59, 471.
- KUHN W. en A. RAMEL (1959) *Aktiver Salztransport als möglicher (und wahrscheinlicher) Einzeleffekt bei der Harnkonzentrierung in der Niere*. Helvet. Chim. Act. 92, 628.

- LAMDIN E., C. R. KLEEMANN, M. RUBINI en F. H. EPSTEIN (1956) *Studies on alcohol diuresis. III The response to ethyl alcohol in certain disease states characterized by impaired water tolerance.* J. Clin. Invest. 35, 386.
- LAMDIN E. (1959) *Mechanisms of urinary concentration and dilution.* A.M.A. Arch. int. Med. 102, 148.
- LEAF A., F. C. BARTTER, R. F. SANTOS en O. WRONG (1953) *Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by Pitressin is a function of water retention.* J. Clin. Invest. 32, 868.
- LEVINSKY N. G., D. G. DAVIDSON en R. W. BERLINER (1959a) *Effects of reduced glomerular filtration on urine concentration in the presence of antidiuretic hormone.* J. Clin. Invest. 38, 730.
- LEVINSKY N. G. en R. W. BERLINER (1959b) *The role of urea in the urine concentrating mechanism.* J. Clin. Invest. 38, 741.
- LEVINSKY N. G., D. G. DAVIDSON en R. W. BERLINER (1959c) *Changes in urine concentration during prolonged administration of vasopressin and water.* Am. J. Physiol. 196, 451.
- LEVITT M. F., M. S. LEVY en D. POLIMEROS (1959) *The effect of a fall in filtration rate on solute and water excretion in hydropenic man.* J. Clin. Invest. 38, 463.
- LEWIS A. A. G. (1954) Discussie in A. A. G. LEWIS en G. E. W. WOLSTENHOLME *Ciba Foundation Symposium on the kidney*, pag. 287, Churchill, Londen.
- LILIENFELD L. S., J. C. ROSE en N. A. LASSEN (1958) *Diverse distribution of red cells and albumin in the dog kidney.* Circulation Research 6, 810.
- LJUNGBERG E. (1947) *On the reabsorption of chlorides in the kidney of rabbit.* Acta med. scandinav. Suppl. 186.
- LONGLEY J. B., N. A. LASSEN en L. S. LILIENFELD (1958) *Tracer studies on renal medullary circulation.* Fed. Proc. 17, 99.
- MAJOOR C. L. H., P. G. A. B. WIJDEVELD en P. J. J. VAN MUNSTER (1957) *Ge-stoorde waterdiurese bij een patiënte met anorexia nervosa.* Nederl. tijdschr. geneesk. 101, 1839.
- MALVIN R. L., W. S. WILDE en L. P. SULLIVAN (1958) *Localization of nephron transport by stop flow analysis.* Am. J. Physiol. 194, 135.
- MALVIN R. L. en W. S. WILDE (1959) *Washout of renal countercurrent Na gradient by osmotic diuresis.* Am. J. Physiol. 197, 177.
- MANITIUS A., H. LEVITIN, D. BECK en F. H. EPSTEIN (1960a) *On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in potassium deficiency.* J. Clin. Invest. 39, 684.
- MANITIUS A., H. LEVITIN, D. BECK en F. H. EPSTEIN (1960b) *On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in hypercalcemia.* J. Clin. Invest. 39, 693.
- MARSHALL E. K. (1934) *The comparative physiology of the kidney in relation to theories of renal secretion* Physiol. Rev. 14, 133.
- MAXIMOW A. A. en W. BLOOM (1952) *Textbook of histology*, zesde druk, pag. 425-475. Saunders, Philadelphia.

- MCCANCE R. A. (1936) *Experimental sodium chloride deficiency in man*. Proc. Roy. Soc., London s.B., 119, 245.
- MCCANCE R. A. (1945) *The excretion of urea, salts and water during periods of hydropenia in man*. J. Physiol. 104, 196.
- MENCER MARTIN M. (1959) *Combined anterior and neurohypophyseal insufficiency. Studies of body fluid spaces and renal function*. J. Clin. Invest. 38, 882.
- MÖLLENDORF W. VON (1930) *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, deel 7, pag. 245-260. Springer, Berlijn.
- PAI H. C. (1934/35) *Dissections of nephrons from human kidney*. J. Anat. 69, 344.
- PEARCE M. L. en E. V. NEWMAN (1954) *Some postural adjustments of salt and water excretion*. J. Clin. Invest. 33, 1089.
- PETER K. (1927) *Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere*, deel II. Gustav Fischer, Jena.
- PITTS (1959) *The physiological basis of diuretics*. Thomas, Springfield.
- RAISZ L. G., W. F. MCNEELY, W. F. SAXON en J. D. ROSENBAUM (1957) *The effects of cortisone and hydrocortisone on water diuresis and renal function in man*. J. Clin. Invest. 36, 767.
- RAISZ L. G. en R. L. SCHEER (1959a) *Studies on the renal concentrating mechanism. II The effect of small acute changes in solute excretion*. J. Clin. Invest. 38, 1.
- RAISZ L. G., W. Y. W. AU en R. L. SCHEER (1959b) *Studies on the renal concentrating mechanism. III Effect of heavy exercise*. J. Clin. Invest. 38, 8.
- RAISZ L. G., W. Y. W. AU en R. L. SCHEER (1959c) *Studies on the renal concentrating mechanism. IV Osmotic diuresis*. J. Clin. Invest. 38, 1725.
- RAPOPORT S., W. A. BRODSKY, C. D. WEST en B. MACKLER (1949) *Urinary flow and excretion of solutes during osmotic diuresis in hydropenic man*. Am. J. Physiol. 156, 433.
- RELMAN A. S. en W. B. SCHWARTZ (1958) *The kidney in potassium depletion*. Am. J. Med. 24, 764.
- RHODIN J. (1958) *Electron microscopy of the kidney*. Am. J. Med. 24, 661.
- RICHARDS A. N., J. BORDLEY en A. M. WALKER (1933) *Quantitative studies of the composition of glomerular urine. VII Manipulative technique of capillary tube colorimetry*. J. Biol. Chem. 101, 179.
- RICHTERICH-VAN BAERLE R., L. GOLDSTEIN en E. H. DEARBORN (1956) *Ammonia production in the collecting ducts of the mammalian kidneys*. Nature, Londen 178, 698.
- ROBINSON F. J., M. H. POWER en E. J. KEPLER (1941) *Two new procedures to assist in the recognition and exclusion of Addison's disease: a preliminary report*. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 16, 577, geciteerd naar J. REFORZO-MEMBRIVES, M. H. POWER en E. J. KEPLER (1945) *Studies on the renal excretion of water and electrolytes in cases of Addison's disease*. J. Clin. Endocrinol. 5, 76.
- ROBSON J. S. en A. T. LAMBIE (1959) *Cortisone-induced polyuria following hypophysectomy*. Am. J. Med. 26, 769.

- ROWNTREE L. G. en A. M. SNELL (1931) *A clinical study of Addison's disease*. Saunders, Philadelphia. Geciteerd naar R. GAUNT, J. H. BIRNIE en W. J. EVERSOLE (1949) *Adrenal cortex and water metabolism*. Physiol. Rev. 29, 281.
- RUBINI M. E., W. B. BLYTHE en W. H. MERONEY (1957) *Effect of the type of urinary solute on the process of urine concentration*. J. Clin. Invest. 36, 926.
- SCHMIDT NIELSEN B. (1960) *Urea excretion*. In K. KRAMER en K. J. ULLRICH *Nierensymposion Göttingen 1959*, pag. 32. Thieme, Stuttgart.
- SCHOLANDER P. F. (1957) *The wonderful net*. Scient. Am. 196, 96.
- SELKURT E. E. (1951) *Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion*. Circulation 4, 541.
- SMITH H. W. (1956) *Principles of renal physiology*. Oxford University Press, New York.
- SMITH H. W. (1959) *The fate of sodium and water in the renal tubules*. Bull. N.Y. Acad. Med. 35, 293.
- SPERBER I. (1944) *Studies on the mammalian kidney*. Zoologiska Bidrag, Uppsala 22, 249.
- STRAUSS M. B., R. K. ROSENBAUM en E. ROSSMEISL (1951) *'Water diuresis' produced by the intravenous infusion of isotonic saline solution*. J. Clin. Invest. 30, 862.
- STRAUSS M. B. (1957) *Body water in man. The acquisition and maintenance of the body fluids*. Churchill, Londen.
- THURAU (1960) *Nierenmarkdurchblutung in: K. KRAMER en K. J. ULLRICH Nierensymposion Göttingen 1959*, pag. 121, Thieme, Stuttgart.
- THURAU K., P. DEETJEN en K. KRAMER (1960) *Hämodynamik des Nierenmarks. II Wechselbeziehungen zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 270.
- ULLRICH K. J., F. O. DRENCKHAHN en K. H. JARAUSCH (1955) *Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und -verdünnung. Über das osmotische Verhalten von Nierenzellen und die begleitende Elektrolytanhäufung im Nierengewebe bei verschiedenen Diuresezuständen*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 62.
- ULLRICH K. J. en K. H. JARAUSCH (1956) *Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung. Über die Verteilung von Elektrolyten (Na, K, Ca, Mg, Cl, anorganischem Phosphat), Harnstoff, Aminosäuren und exogenem Kreatinin in Rinde und Mark der Hundenniere bei verschiedenen Diuresezuständen*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 537.
- ULLRICH K. J. en F. W. EIGLER (1958) *Sekretion von Wasserstoffionen in den Sammelrohren der Säugetierniere*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 491.
- ULLRICH K. J. en G. PEHLING (1958) *Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch in der äusseren Markzone der Niere*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 207.
- ULLRICH K. J., H. H. HILGER en J. D. KLÜMPER (1958) *Sekretion von Ammoniumionen in den Sammelrohren der Säugetierniere*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 244.

- ULLRICH K. J. (1959) *Über die Funktion des Nierenmarkes*. Deutsche med. Wchn-schr. 84, 1197.
- ULLRICH K. J. (1960a) *Function of the collecting ducts*. Circulation 21, 869.
- ULLRICH K. J. (1960b) Niet gepubliceerde mededeling op het eerste internationale congres voor nephrologie, Evian les Bains 1960.
- USSING H. H. en K. ZEHRAN (1951) *Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin*. Acta physiol. scandinav. 23, 110.
- USSING H. H. (1957) *General principles and theories of membrane transport*. In Q. R. MURPHY *Metabolic aspects of transport across cell membranes*. pag. 39. University of Wisconsin Press, Wisconsin.
- VERNEY E. B. (1946) *Absorption and excretion of water. The antidiuretic hormone*. Lancet II, 739 en 781.
- VERNEY E. B. (1947/48) *Antidiuretic hormone and the factors which determine its release*. Proc. Roy. Soc. London s.B. 135, 25.
- VRIES L. A. DE, S. P. TEN HOLT en J. G. G. BORST (1952) *De invloed van de dode ruimte op clearancebepalingen*. Nederl. tijdschr. geneesk. 96, 2251.
- VRIES L. A. DE, S. P. TEN HOLT, J. J. VAN DAATSELAAR, A. MULDER en J. G. G. BORST (1960) *Characteristic renal excretion patterns in response to physiological, pathological and pharmacological stimuli*. Clin. Chim. Act. 5, 915.
- WALKER A. M., P. A. BOTT, J. OLIVER en M. C. MCDOWELL (1941) *The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney*. Am. J. Physiol. 134, 580.
- WESSON L. G. en W. P. ANSLOW (1948) *Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog*. Am. J. Physiol. 153, 465.
- WESSON L. G., W. P. ANSLOW, L. G. RAISZ, A. A. BOLOMEY en M. LADD (1950) *Effect of sustained expansion of extracellular fluid volume upon filtration rate, renal plasma flow and electrolyte and water excretion in the dog*. Am. J. Physiol. 162, 677.
- WESSON L. G. en W. P. ANSLOW (1952) *Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis*. Am. J. Physiol. 170, 255.
- WIED D. DE (1959) *Over antidiuretisch hormoon*. Openbare les, Groningen.
- WIRZ H., B. HARGITAY en W. KUHN (1951) *Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie*. Helvet. Physiol. et pharmacol. Acta 9, 196.
- WIRZ H. (1953) *Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapille*. Helvet. Physiol. et pharmacol. Acta 11, 20.
- WIRZ H. (1956) *Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere*. Helvet. Physiol. et pharmacol. Acta 14, 353.
- WIRZ H. (1957) *The location of antidiuretic action in the mammalian kidney* in H. HELLER, *The Neurohypophysis* pag. 157, Butterworth, London.
- ZAK G. A., C. BRUN en H. W. SMITH (1954) *The mechanism of formation of osmotically concentrated urine during the antidiuretic state*. J. Clin. Invest. 33, 1064.

2. HOOFDSTUK II

- ADDIS T. en M. F. FOSTER (1922) *The specific gravity of the urine*. A.M.A. Arch. int. Med. 30, 555.
- ADDIS T. en M. C. SHEVKY (1922) *A test for the capacity of the kidney to produce a urine of high specific gravity*. A.M.A. Arch. int. Med. 30, 559.
- ADOLPH E. F. (1947) *Physiology of man in the desert*, Interscience, New York.
- ATLAS D. H. en P. GABERMAN (1958) *Reversible renal insufficiency*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- BALDWIN D. S., H. J. BERMAN, H. O. HEINEMANN en H. W. SMITH (1955) *The elaboration of osmotically concentrated urine in renal disease*. J. Clin. Invest. 34, 800.
- BARKER S. B., M. J. HUMPHREY en M. H. SOLEY (1951) *The clinical determination of protein bound iodine*. J. Clin. Invest. 30, 55.
- BLACK D. A. K., R. A. MCCANCE en W. F. YOUNG (1944) *A study of dehydration by means of balance experiments*. J. Physiol. 102, 406.
- BOTS A. A. (1942) *De bepaling van de nierfunctie en het quantitatief urinesediment; onderzoek bij tuberculose tijdens goudbehandeling*. Dissertatie, Amsterdam.
- BOWMAN R. L., H. V. TRANTHAM en P. A. CAULFIELD (1954) *An instrument and method for rapid, dependable determination of freezing point depression*. J. Lab. & Clin. Med. 43, 310.
- BOYARSKI S. en H. W. SMITH (1957) *Renal concentrating operation at low urine flows*. J. Urol. 78, 511.
- BURN G. P. en R. S. GREWALL (1951) *The antidiuretic response to and excretion of pituitary (posterior lobe) extract in man, with reference to the action of nicotine*. Brit. J. Pharmacol. & Chemotherapy 6, 471.
- CARTER A. C. en J. ROBBINS (1947) *The use of hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia*. J. Clin. Endocrinol. 7, 753.
- CHALMERS T. M. en A. A. G. LEWIS (1951a) *Stimulation of the supraoptico-hypophyseal system in man*. Clin. Sc. 10, 128.
- CHALMERS T. M. en A. A. G. LEWIS (1951b) *The effect of adrenocortico tropic hormone on the diuretic response to water in panhypopituitarism*. Lancet II, 1185.
- CORCORAN A. C. (1955) *Electrometric urinometry*. J. Lab. & Clin. Med. 46, 141.
- DORHOUT MEES E. J. (1959) *Onderzoek naar de oorzaken van verminderde urineconcentratie bij nierziekten*. Dissertatie, Utrecht.
- EPSTEIN F. H., C. R. KLEEMAN en A. HENDRIKX (1957a) *The influence of bodily hydration on the renal concentrating process*. J. Clin. Invest. 36, 629.
- EPSTEIN F. H., C. R. KLEEMAN en A. HENDRIKX (1957b) *The effect of feeding protein and urea on the renal concentrating process*. J. Clin. Invest. 36, 635.
- FISHBERG A. M. (1954) *Hypertension and nephritis*. Baillière, Tindall & Cox, Londen.
- FRANK M. N., L. S. DREIFUS, F. RARICK en S. BELLET (1957) *Urinary osmolar*

concentration in the hydropenic state as a measure of renal tubular function. *Am. J. M. Sc.* 233, 121.

GARROD O. en R. A. BURSTON (1952) *The diuretic response to ingested water in Addison's disease and panhypopituitarism and the effect of cortisone thereon.* *Clin. Sc.* 11, 113.

GORTER E. en W. C. DE GRAAFF (1955/56) *Klinische diagnostiek*, zevende druk, bewerkt door N. LUBSEN, J. H. BEKKER en L. A. DE VRIES. Stenfert Kroese, Leiden.

HALD A. (1952) *Statistical theory with engineering applications.* Wiley, New York.

HARE R. S., K. HARE en D. M. PHILIPS (1944) *The renal excretion of chloride by the normal and by the diabetes insipidus dog.* *Am. J. Physiol.* 140, 334.

HICKEY R. C. en K. HARE (1944) *The renal excretion of chloride and water in diabetes insipidus.* *J. Clin. Invest.* 23, 768.

International Critical Tables (1928) onder redactie van E. W. WASHBURN, Mc Graw Hill, New York.

ISAACSON L. C. (1959) *Urinary osmolality and specific gravity.* *Lancet* I, 72.

ISAACSON L. C. (1960) *Urinary osmolality in thirsting normal subjects.* *Lancet* I, 467.

JONES R. V. H. en H. E. DE WARDENER (1956) *Urine concentration after fluid deprivation or pitressin tannate in oil.* *Brit. M. J.* I, 271.

LASHMET F. H. en L. H. NEWBURGH (1932) *An improved concentration test of renal function.* *J.A.M.A.* 99, 1396.

LAUSON H. D. (1951) *The problem of estimating the rate of secretion of antidiuretic hormone in man.* *Am. J. Med.* 11, 135.

MCCANCE R. A. (1936) *Experimental sodium chloride deficiency in man.* *Proc. Roy. Soc. Londen S.B.* 119, 245.

MCCANCE R. A., W. F. YOUNG en D. A. K. BLACK (1944) *The secretion of urine during dehydration and rehydration.* *J. Physiol.* 102, 415.

MCCANCE R. A. (1945) *The excretion of urea, salts and water during periods of hydropaenia in man.* *J. Physiol.* 104, 196.

MILES B. E., A. PATON en H. E. DE WARDENER (1954) *Maximum urinary concentration.* *Brit. M. J.* II, 901.

MILLER M., J. W. PRICE en L. P. LONGLEY (1941) *The effect of varying intake of protein and salts on the composition and specific gravity of urine.* *J. Clin. Invest.* 20, 31.

MOSES A. M., J. L. GABRILOVE en L. J. SOFFER (1958) *Simplified water loading test in hypo-adrenocorticism and hypothyroidism.* *J. clin. Endocrinol.* 12, 1413.

OLEESKY S. en S. W. STANBURY (1951) *Effect of oral cortisone on water diuresis in Addison's disease and hypopituitarism.* *Lancet* II, 664.

OLEESKY S. (1953) *A specific water diuresis test for adrenocortical insufficiency.* *Lancet* I, 769.

PRICE J. W., M. MILLER en J. M. HAYMAN (1940) *The relation of specific gravity to composition and total solids in normal human urine.* *J. Clin. Invest.* 19, 537.

RAISZ L. G. en R. L. SCHEER (1959) *Studies on the renal concentrating mechanism. II Effect of small acute changes in solute excretion.* *J. Clin. Invest.* 38, 1.

- RAPOPORT S., W. A. BRODSKY, C. D. WEST en B. MACKLER (1949) *Urinary flow and excretion of solutes during osmotic diuresis in man*. Am. J. Physiol. 156, 433.
- ROBINSON J. F., M. H. POWER en E. J. KEPLER (1941) *Two new procedures to assist in the recognition and exclusion of Addison's disease: a preliminary report*. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 16, 577, geciteerd naar J. REFORZO-MEMBRIVES, M. H. POWER en E. J. KEPLER (1945) *Studies on the renal excretion of water and electrolytes in cases of Addison's disease*. J. Clin. Endocrinol. 5, 76.
- ROSENBAUM J. D., R. K. DAVIS en B. C. FERGUSON (1951) *The influence of cortisone on water diuresis in man*. J. Clin. Invest. 30, 668.
- SLESSOR A. (1951) *Studies concerning the mechanism of water retention in Addison's disease and in hypopituitarism*. J. Clin. Endocrinol. 11, 700.
- SOFFER L. J. en J. L. GABRILOVE (1952) *A simplified water-loading test for the diagnosis of Addison's disease*. Metabolism 1, 504.
- STOREY W. E. (1951) *Variations in urinary dilution and concentration among healthy males under standard condition*. Ann. int. Med. 34, 737.
- SURTSHIN A. en H. L. WHITE (1956) *Postural effect on renal tubular activity*. J. Clin. Invest. 35, 267.
- THORN G. W., P. H. FORSHAM, T. F. FRAWLEY, D. L. WILSON, A. E. RENOLD, D. S. FREDERICKSON en D. JENKINS (1951) *Advances in diagnosis and treatment of adrenal insufficiency*. Am. J. Med. 10, 595.
- VERNEY E. B. (1946) *Absorption and excretion of water. The antidiuretic hormone*. Lancet II, 739 en 781.
- VERNEY E. B. (1947/48) *Antidiuretic hormone and the factors which determine its release*. Proc. Roy. Soc. London s.B. 135, 25.
- VOLHARD F. (1918) *Der Wasser- und Konzentrationsversuch* in L. MOHR en R. STAEHELIN, *Handbuch der inneren Medizin* deel III, pag. 1197. Springer, Berlijn.
- VRIES L. A. DE (1952), *De invloed van de dode ruimte op clearance bepalingen*, Nederl. tijdschr. geneesk. 96, 2253.
- WARDENER H. E. DE (1956) *Vasopressin tannate in oil and the urine concentration test*. Lancet I, 1037.
- WEST C. D., J. TRAEGER en S. A. KAPLAN (1955) *A comparison of the relative effectiveness of hydropenia and of pitressin in producing a concentrated urine*. J. Clin. Invest. 34, 887.

3. HOOFDSTUK III

- BENARD A. en C. VAN EEDEN (1956) *Handleiding voor de symmetrietoets van Wilcoxon*. Rapport S 208 (M76) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- WABEKE D. en C. VAN EEDEN (1955) *Handleiding voor de toets van Wilcoxon*. Rapport S 176 (M65) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- WIJDEVELD P. G. A. B., A. P. JANSSEN en C. L. H. MAJOOR (1959) *Nefrogene diabetes insipidus bij hyperthyreoidie*. Ned. tijdschr. geneesk. 103, 2486.

WIJDEVELD P. G. A. B. en A. P. JANSEN (1960) *Renal concentrating and water excreting capacity in hyperthyroidism*. Clin. Chim. Act. 5, 618.

WIJDEVELD P. G. A. B. en A. P. JANSEN (1961) *Renal concentrating and water excreting capacity in hyperthyroidism*, in C. P. STEWART en TH. STRENGERS *Water and Electrolyte Metabolism*, pag. 172. Elsevier, Amsterdam.

4. HOOFDSTUK IV

AAS K. en E. BLEGEN (1949) *The renal blood flow and the glomerular filtration rate in congestive heart failure and some other clinical conditions*. Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 1, 22.

ADOLPH E. F. (1947) *Physiology of man in the desert*. Interscience, New York.

ALLBRIGHT F., M. BAUER en J. C. AUB (1931) *Studies of calcium and phosphorus metabolism; influence of thyroid gland and parathyroid hormone upon total acid-base metabolism*. J. Clin. Invest. 10, 187.

ALLBRIGHT F. en E. C. REIFENSTEIN (1948) *Parathyroid glands and metabolic bone disease*. Williams & Wilkins, Baltimore.

ASKANAZY M. en F. RUTISHAUSER (1933) *Die Knochen des Basedow-kranken: Beitrag zur latenten Osteodystrophia fibrosa*. Virchows Arch. path. Anat. 291, 653.

AUB J. C., W. BAUER, C. HEATH en M. ROPES (1929) *Studies of calcium and phosphorus metabolism. III The effects of the thyroid hormones and thyroid disease*. J. Clin. Invest. 7, 97.

BALL R. G. (1930) *The syndrom of hyperparathyroidism*. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 5, 331.

BALLIN M. en P. F. MORSE (1931) *Parathyroidism*. Am. J. Surg. 12, 403.

BANSI H. W. (1939) *Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma*. Ergebn. inn. Med. u. Kinderh. 56, 305.

BARKER S. B. (1957) *Cellular actions of thyroxine and similar compounds*. In G. E. W. WOLSTENHOLME en E. C. P. MILLAN *Ciba Foundation Colloquia on endocrinology* 10, 253. Churchill, Londen.

BARNES B. O., J. F. REGAN en J. G. BUENO (1933) *Is there a specific diuretic hormone in the anterior pituitary?* Am. J. Physiol. 105, 559.

BAYLEY R. H. (1934) *Thyroid crisis*. Surg. Gynec & Obst. 59, 41.

BEAUMONT G. E., E. C. DODDS en J. D. ROBERTSON (1940) *Calcium and phosphorus metabolism in thyrotoxicosis*. J. Endocrinol. 2, 237.

BENTLEY P. J. (1959) *The effects of ionic changes on water transfer across the isolated urinary bladder of the toad Bufo marinus*. J. Endocrinol. 18, 327.

BIASOTTI A. (1934) *Thyroïde et action diurétique de l'extrait antéhypophysaire*. Compt. rend. Soc. Biol. 115, 329.

BLACKBURN C. M. en M. H. POWER (1955) *Diagnostic accuracy of serum protein-bound iodine determination in thyroid disease*. J. Clin. Endocrinol. 15, 1379.

- BLOTNER H. en E. C. CUTLER (1941) *Total thyroidectomy in the treatment of diabetes insipidus*. J.A.M.A. 116, 2739.
- BORST J. G. G. (1954) *The characteristic renal excretion patterns associated with excessive or inadequate circulation*. In A. A. G. LEWIS en G. E. W. WOLSTENHOLME, *Ciba Foundation Symposium on the kidney*, pag. 255. Churchill, Londen.
- BORST J. G. G., L. A. DE VRIES, A. M. VAN LEEUWEN, G. J. H. DEN OTTO-LANDER en V. CEJKA (1960) *The maintenance of circulatory stability at the expense of volume and electrolyte stability*. Clin. Chim. Acta 5, 887.
- BRANDT J. L., B. ZUMOFF, L. CASTLEMAN, H. D. RUSKIN, A. JONES en S. ZUCKERMAN (1956) *Studies of the effects of large doses of bacterial pyrogen in the dog. I The renal handling of salt and water*. J. Clin. Invest. 35, 1080.
- BRUHN J. M. (1942) *The relation of heat production to water metabolism during the administration of synthetic thyroxin*. Am. J. Physiol. 135, 572.
- BRULL L. (1940) *The site of action of thyroxin on water metabolism*. Quart. J. Exper. Physiol. 3, 195.
- BUXTON R. W. (1944) *The problem of thyroid crisis*. Surgery 16, 748.
- CARONE F. A. en F. H. EPSTEIN (1960) *Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid disease. Evidence in man of the role of the collecting ducts in concentrating urine*. Am. J. Med. 29, 539.
- COHEN S. I., M. G. FITZGERALD, P. FOURMAN, W. J. GRIFFITHS en H. E. DE WARDENER (1957) *Polyuria in hyperparathyroidism*. Quart. J. Med. 26 n.s., 432.
- COOK P. E., J. R. NASSIM en J. COLLINS (1959) *The effects of thyrotoxicosis upon the metabolism of calcium, phosphorus and nitrogen*. Quart. J. Med. 28 n.s. 505.
- COPE O. en G. A. DONALDSON (1937) *The relation of thyroid and parathyroid glands to calcium and phosphorus metabolism*. J. Clin. Invest. 26, 329.
- CORCORAN A. C. en I. H. PAGE (1947) *Specific renal functions in hyperthyroidism and myxedema*. J. Clin. Endocrinol. 7, 801.
- CREVELD S. VAN (1922) *Een experimenteel kritisch onderzoek over de oedeemtheorie van Eppinger*. Dissertatie, Amsterdam.
- CRILE G. (1936) *Management of the patient with hyperthyroidism*. Surg. Clin. North Am. 16, 1051 (geciteerd naar MC ARTHUR c.s. 1947).
- CRILE G. (1937) Discussie, volgend op artikel van MADDOCK c.s. 1937.
- DAESCHNER C. W., J. H. MOYER en E. M. PFEIFFER (1958) *Renal hemodynamic studies in patients with extensive paralysis*. J. chron. Dis. 7, 43.
- DARMADY E. M., W. J. GRIFFITHS, H. SPENCER, D. MATTINGLY, F. STRANACK en H. E. DE WARDENER (1955) *Renal tubular failure with polyarteritis nodosa*. Lancet I, 378.
- DAVSON H. (1943) in H. DAVSON en J. F. DANIELLI *Permeability of natural membranes*, hoofdstuk 10, Mc Millan, New York.
- DORHOUT MEES E. J. (1957) *Disturbed water reabsorption by the renal tubules in two patients with hypercalcemia*, Acta med. scandinav. 157, 199.

- DUSTAN H. P., A. C. CORCORAN EN I. H. PAGE (1956) *Renal function in primary aldosteronism*. J. Clin. Invest. 35, 1357.
- EILER J. J., T. L. ALTHAUSEN EN M. STOCKHOLM (1944) *The effect of thyroxin on the maximum rate of transfer of glucose and diodrast by the renal tubules*. Am. J. Physiol. 140, 699.
- ELKINTON J. H. EN T. S. DANOWSKI (1955) *The body fluids*. Williams and Wilkins, Baltimore.
- EPPINGER H. (1917) *Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems*. Springer, Berlin.
- EPSTEIN F. H. EN M. J. RIVERA (1958a) *Renal concentrating ability in thyrotoxicosis*. J. Clin. Endocrinol. 18, 1135.
- EPSTEIN F. H., L. R. FREEDMAN EN H. LEVITIN (1958b) *Hypercalcemia, nephrocalcinosis and reversible renal insufficiency associated with hyperthyroidism*. New England J. Med. 258, 782.
- EPSTEIN F. H., M. J. RIVERA EN F. A. CARONE (1958c) *Effect of hypercalcemia, induced by calciferol, on renal concentrating ability*. J. Clin. Invest. 37, 1702.
- EPSTEIN F. H., D. BECK, F. A. CARONE, H. LEVITIN EN A. MANITIUS (1959) *Changes in renal concentrating ability produced by parathyroid extract*. J. Clin. Invest. 38, 1214.
- EPSTEIN F. H. (1960) *Calcium and the kidney*. J. chron. Dis. 11, 255.
- FENWICK E. H. (1891) *The diuretic action of fresh thyroid juice*. Brit. M J. 11, 798.
- PIESSINGER N., H. R. OLIVIER, D. LERCY EN R. MESSIMY (1935) *Sur un cas d'hyper-thyro-parathyreose*. Ann. Méd. 38, 389.
- FINDLEY TH. (1937) *Thyroid-pituitary relationship in diabetes insipidus*. Ann. int. Med. 11, 701.
- FISHER C. EN W. R. INGRAM (1936) *Effect of feeding thyroid or salt and of thyroidectomy on fluid exchange of cats with diabetes insipidus*. A.M.A. Arch. int. Med. 58, 117.
- FOLLIS R. H. (1953) *Skeletal changes associated with hyperthyroidism*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 92, 405.
- FOSS H. L., H. F. HUNT EN R. M. MCMILLAN (1939) *The pathogenesis of crisis and death in hyperthyroidism*. J.A.M.A. 113, 1090.
- FRAME B. EN R. H. DURHAM (1959) *Simultaneous hyperthyroidism and hyperparathyroidism*. Am. J. Med. 27, 824.
- FRIEDGOOD H. B. EN R. MCLEAN (1937) *The effect of anterior hypophyseal extract upon the serum calcium and phosphorus*. Am. J. Physiol. 118, 588.
- GAUNT R., M. CORDSEN EN M. LILLING (1944) *Water intoxication in relation to thyroid and adrenal function*. Endocrinology 35, 105.
- GERBRANDY J. EN H. B. A. HELLENDORF (1957) *The diagnostic value of calciuria during hormonal treatment of metastasized mammary carcinoma*. Acta Endocrinol. Suppl. 31, 275.
- GERBRANDY J. EN H. B. A. HELLENDORF (1958) *Renal failure during acute hypercalcemia in patients with metastasized mammary carcinoma*. Clin. Chim. Acta 3, 435.

- GOETSCH F. (1931) *Mortality in goiter operations*. Ann. Surg. 94, 167.
- GOLDEN R. en H. ABBOTT (1933) *The relation of the thyroid, the adrenals and the islands of Langerhans to malacic diseases of bone*. Am. J. Roentgenol. 30, 641.
- GREEN J. en A. LYALL (1951) *Calcium metabolism in hyperthyroidism*. Lancet I, 828.
- GREENE E. J. en J. M. GREENE (1932) *Thyroid crisis*. Ann. Surg. 95, 537.
- GREIF R. L. en J. MORONEY (1959) *A comparison of the effects of in vivo and in vitro thyroid hormones upon the oxygen consumption of rat kidney slices*. Endocrinology 64, 937.
- GROSSMAN J., M. F. MINES, A. G. GOLDMAN en M. WOLFMAN (1958) *Effects of calcium on urine concentrating ability*. J. Clin. Invest. 37, 899.
- HANDLEY C. A., J. M. MOYER, C. KENNEDY en P. COSTA (1951) *The renal response to thyroxin administration*. J. Pharmacol. & Exper. Therap. 101, 283.
- HANN F. VON (1918) *Über die Bedeutung der Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus*. Frankfurt. Ztschr. Path. 21, 337.
- HANSMANN F. S. en W. A. CARR FRASER (1938) *Calcium and phosphorus metabolism in diseases of the thyroparathyroid apparatus*. J. Clin. Invest. 17, 543.
- HARE K. H., D. M. PHILLIPS, J. BRADSHAW, G. CHAMBERS en R. S. HARE (1944) *The diuretic action of thyroid in diabetes insipidus*. Am. J. Physiol. 141, 187.
- HEINBECKER P., D. ROLF en H. L. WHITE (1943) *Effects of extracts of the hypophysis, the thyroid and the adrenal cortex on some renal functions*. Am. J. Physiol. 139, 543.
- HELLSTRÖM J. (1932) *Hyperparathyroidism and ostitis fibrosa generalisata*. Acta chir. scandinav. 69, 237.
- HENNEMAN P. H., P. H. BENEDICT, A. P. FORBES en H. R. DUDLEY (1958) *Idiopathic hypercalciuria*. New England J. Med. 259, 802.
- HLAD C. J. en N. S. BRICKER (1954) *Renal function and J^{131} clearance in hyperthyroidism and myxedema*. J. Clin. Endocrinol. 14, 1539.
- HUMERFELT S., O. MULLER en O. STORSTEIN (1958) *The circulation in hyperthyroidism: a cardiac catheterization study before and after treatment*. Am. Heart J. 56, 87.
- HUTH E. J., R. L. MAYCOCK en R. M. KERR (1959) *Hyperthyroidism associated with renal tubular acidosis*. Am. J. Med. 26, 818.
- JONES L. G., M. TEITELBAUM, R. DOUGLASS, C. EBNER en N. TAYLOR (1960) *Hyperthyroid crisis*. First International Congress of Endocrinology Copenhagen 1960, Advance abstracts of short communications. Acta Endocrinol. Suppl. 51, no 590, 1171.
- JORDAN F. L. J. (1954) *Te weinig bekende stoornissen bij hyperthyreosis*. Nederl. tijdschr. geneesk. 98, 2406.
- KELLER A. D. (1937) *Hypophyseal thyrotropic mechanism essential for occurrence of diabetes insipidus in its maximal form*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36, 787.
- KINSELL L. W., S. HERTZ en E. C. REIFENSTEIN (1944) *The effect of testosterone compounds upon the nitrogen balance and creatine excretion in patients with thyrotoxicosis*. J. Clin. Invest. 23, 880.

- KLEEMAN C. R., S. TUTTLE en G. H. BASSETT (1958) *Metabolic observations in a case of thyrotoxicosis with hypercalcemia*. J. Clin. Endocrinol. 18, 477.
- KLISIECKI A., M. PICKFORD, P. ROTHSCHILD en E. B. VERNEY (1933) *The absorption and excretion of water by the mammal. Part II: Factors influencing the response of the kidney to water ingestion*. Proceed. Roy. Soc. London s.B., 112, 521.
- KOCHER A. (1919) *Morbus Basedowi*. In KRAUS F. en TH. BRUGSCH, *Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*, deel I, 752. Urban & Schwarzenberg, Berlijn.
- KOENIG M. P., D. A. SCHOLZ en R. M. SALASSA (1957) *Hypercalcemia in hyperthyroidism*. Minnesota Med. 40, 782.
- KOENIG M. P. en R. GUBLER (1959) *Hypercalcämie bei Hyperthyreose*. Schweiz. med. Wchnschr. 89, 369.
- KRANE S. M., G. L. BROWNELL, J. B. STANBURY en H. CORRIGAN (1956) *The effect of thyroid disease on calcium metabolism in man*. J. Clin. Invest. 35, 874.
- KUMMER R. H. (1917) *Recherches sur le métabolisme minéral dans la maladie de Basedow*. Rev. méd. Suisse Rom. 37, 439.
- LAAKE H. (1955) *Osteoporosis in association with thyrotoxicosis*. Acta med. scandinav. 151, 229.
- LAHEY F. H. (1928) *The crisis of exophthalmic goiter*. New England J. Med. 199, 255.
- LAHEY F. H. (1932) *The management of severe and of atypical hyperthyroidism*. Ann. int. Med. 5, 1123.
- LAMBERG B. A. (1959) *The medical thyroid crisis*. Acta med. scandinav. 164, 479.
- LEAF A., A. R. MAMBY, H. RASMUSSEN en J. P. MARASCO (1952) *Some hormonal aspects of water excretion in man*. J. Clin. Invest. 31, 914.
- LEDERER J. en C. LOPEZ-PINTO (1959) *Aspects particuliers de l'influence de l'hyperthyroïdie sur le métabolisme du calcium*. In: *Thyroïde et exploration thyroïdienne médullo-surrénal* (redactie A. SOULAIRAC), pag. 148. Doin, Masson, Parijs.
- LERMAN J. en J. BROGAN (1932) *Renal function in exophthalmic goiter and myxedema*. Endocrinology 16, 251.
- LOGAN M. A., W. R. CHRISTENSEN en J. W. KIRKLIN (1942) *Thyroid and parathyroid hormone effects on calcium and phosphorus metabolism*. Am. J. Physiol. 135, 419.
- MADDOCK W. G., S. PEDERSEN en F. A. COLLIER (1937) *Studies of blood chemistry in thyroid crisis*. J.A.M.A. 109, 2130.
- MAHONEY W. en D. SHEEHAN (1935) *The effect of total thyroidectomy upon experimental diabetes insipidus in dogs*. Am. J. Physiol. 112, 250.
- MANDEMA E. en A. ARENDS (1957) *De oorzaak van de functiestoornissen van de nieren bij de ziekte van Kahler*. Nederl. tijdschr. geneesk. 101, 1296.
- MANITIUS A., H. LEVITIN, D. BECK en F. H. EPSTEIN (1960) *On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in hypercalcemia*. J. Clin. Invest. 39, 693.
- MAWDSLEY C. en R. L. HOLMAN (1957) *Hypercalcaemia in acute leukaemia*. Lancet I, 78.

- MCARTHUR J. W., R. W. RAWSON, J. H. MEANS en O. COPE (1947) *Thyrotoxic crisis*. J.A.M.A. 134, 868.
- MCPHEDRAN H. (1938) *Three cases of diabetes insipidus, one associated with toxic goiter*. Canad. M.A. J. 39, 370.
- MCSWINEY R. R. en I. H. MILLS (1956) *Hypercalcaemia due to sarcoidosis*. Lancet II, 862.
- MEYER-BORSTEL H. (1930) *Über Ostitis (Osteodystrophia) fibrosa*. Bruns Beitr. klin. Chir. 148, 436.
- MILLER E. S. en L. R. EVANS (1942) *Simultaneous hyperfunction of the thyroid and parathyroid glands*. New England J. Med. 227, 949.
- MORGAN H. G., A. P. M. FORREST en K. G. LOWE (1955) *Acquired renal disease simulating diabetes insipidus*. Lancet II, 645.
- MUDGE G. H. (1958) *Clinical patterns of tubular dysfunction*. Am. J. Med. 24, 785.
- MYERS W. P. L. (1956) *Hypercalcemia in neoplastic disease*. Cancer, 9 1135.
- NOBLE J. F. en J. F. BORG (1936) *Hyperparathyroidism complicated by hyperthyroidism*. A.M.A. Arch. int. Med. 58, 846.
- NORTH J. P. (1937) Discussie volgend op artikel van MADDOCK c.s. (1937).
- PEDERSEN S., W. G. MADDOCK en F. A. COLLIER (1937) *Serum sodium in relation to liver damage and hyperthyroidism*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36, 491.
- PENCHARZ R. I., J. HOPPER en E. H. RYNEARSON (1936) *Water metabolism of the rat following removal of the anterior lobe of the hypophysis*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 34, 14.
- PLATT R. (1959) *Some consequences of renal inadequacy*. Lancet I, 159.
- PLIMPTON C. H. en A. GELHORN (1956) *Hypercalcemia in malignant disease*. Am. J. Med. 21, 750.
- PLUMMER W. A., H. F. DUNLAP en A. B. MOORE (1928) *Cases showing osteoporosis due to decalcification in exophthalmic goiter*. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 3, 119.
- POOLE A. LE en H. J. VERMEULEN (1960) *Hyperthyreoidie en hypercalcemie*. Folia med. neerl. 3, 62.
- PRIBEK R. A. en R. C. MEADE (1957) *Thyrotoxicosis simulating hyperparathyroidism*. A.M.A. Arch. int. Med. 100, 994.
- PUPPEL I. D., H. T. GROSS, E. K. MCCORMICK en E. HERDLE (1945) *The rationale of calcium, phosphorus and vitamin D therapy in hyperthyroidism*. Surg. Gynec. & Obstet. 81, 243.
- RADCLIFFE C. E. (1943) *Observations on the relationship of the thyroid to the polyuria of experimental diabetes insipidus*. Endocrinology 32, 415.
- RAISZ L. G., W. Y. W. AU en R. L. SCHEER (1959) *Studies on renal concentrating mechanism. III Effect of heavy exercise*. J. Clin. Invest. 38, 8.
- RECKLINGHAUSEN F. VON (1891) *Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen*. Festschr. Rudolf Virchow, pag. 1. Reimer, Berlijn.
- RELMAN A. S. en W. B. SCHWARTZ (1958) *The kidney in potassium depletion*. Am. J. Med. 24, 764.

- RICHTER C. P. (1934) *Experimental diabetes insipidus: its relation to the anterior and posterior lobes of the hypophysis*. Am. J. Physiol. 110, 439.
- RIEBER C. W. en S. SILVER (1952) *Hyperthyroidism associated with diabetes insipidus: relief of both diseases after treatment with radioactive iodine*. Ann. int. Med. 37, 379.
- ROSE E. en R. S. BOLES (1953) *Hypercalcemia in thyrotoxicosis*. Med. Clin. North Am. 37, 1715.
- ROTHENBERG S. en P. D. REDLEAF (1959) *Hypoparathyroidism and recurrent hyperthyroidism*. A.M.A. Arch. int. Med. 104, 783.
- ROBERTSON J. D. (1942) *Calcium and phosphorus excretion in thyrotoxicosis and myxoedema*. Lancet I, 672.
- ROUSSAK M. en S. OLEESKY (1954) *A syndrome simulating diabetes insipidus*. Quart. J. Med. 23 n.s., 147.
- SALLIN O. (1958) *Hypercalcemic nephropathy in thyrotoxicosis*. Acta Endocrinol. 29, 425.
- SANDERSON P. H. (1959) *Functional effects of renal calcification in rats*. Clin. Sc. 18, 67.
- SCHARFMANN W. B. en S. PROPP (1956) *Anemia associated with vitamin D intoxication*. New England J. Med. 255, 1207.
- SELYE H. (1950) *Textbook of endocrinology*, 2e druk. Acta Endocrinologica Inc., Montreal.
- SMITH H. W. (1951) *The kidney*. Oxford University Press, New York.
- SNAPPER I. (1958) *Bone diseases in medical practice*. Grune & Stratton, New York.
- SOFFER L. J. (1956) *Diseases of the endocrine glands*. Kimpton, Londen.
- STANLEY M. M. en J. FAZEKAS (1949) *Thyrotoxicosis simulating hyperparathyroidism*. Am. J. Med. 7, 262.
- STRAUSZ L. (1920) *Uebergang eines Falles von Diabetes insipidus in Myxoedem*. Deutsche med. Wchnschr. 26, 939.
- SWANN H. G. en P. E. JOHNSON (1939) *Thyroid function in diabetes insipidus in the rat*. Endocrinology 24, 397.
- TEEL H. M. (1929) *Diuresis in dogs from neutralized extracts of the anterior hypophysis*. J.A.M.A. 93, 760.
- TIBETTS D. M., R. MCLEAN en J. C. AUB (1932) *Studies of calcium and phosphorus metabolism. VIII. The influence of the thyroid gland and the parathyroid hormone is not due to vitamine D deficiency*. J. Clin. Invest. 10, 187.
- VLAAM A. M. DE en D. A. J. M. URLINGS (1960) *Het hypercalciemie-syndroom*. Nederl. tijdschr. geneesk. 104, 668.
- WALDENSTRÖM J. (1945) *Acute thyrotoxic encephalo- or myopathy, its cause and treatment*. Acta med. scandinav. 121, 251.
- WALDSTEIN S., S. J. SLODKI, G. I. KAGANIEC en D. BRONSKY (1960) *A clinical study of thyroid storm*. Ann. intern. Med. 52, 626.
- WARDENER H. E. DE (1958) *The kidney*. Churchill, Londen.
- WESTON R. E., H. B. HOROWITZ, J. GROSSMAN, I. B. HANENSON en L. LEI-

- TER (1956) *Decreased antidiuretic response to β -hypophamine in hyperthyroidism*. J. Clin. Endocrinol. 16, 322.
- WHITE H. L. en P. HEINBECKER (1937) *Pituitary regulation of water exchange in the dog and the monkey*. Am. J. Physiol. 118, 276.
- WHITE H. L., P. HEINBECKER en E. ROBINSON (1938) *Effects of thyroid and dinitroorthocresol on urine output of thyroidectomized dogs with moderate diabetes insipidus*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 38, 439.
- WILLIAMS R. H. en C. HENRY (1947) *Nephrogenic diabetes insipidus: transmitted by females and appearing during infancy in males*. Ann. int. Med. 27, 84.
- WILLIAMS R. H. (1953) *Textbook of endocrinology*, 2e druk. Saunders, Philadelphia.
- WRONG O. en H. E. F. DAVIES (1959) *The excretion of acid in renal disease*. Quart. J. Med. 28 n.s., 259.
- WIJDEVELD P. G. A. B., A. P. JANSEN en C. L. H. MAJOOR (1959) *Nefrogene diabetes insipidus bij hyperthyreoidie*. Nederl. tijdschr. geneesk. 103, 2486.
- WIJDEVELD P. G. A. B. en A. P. JANSEN (1960) *Renal concentrating and water excreting capacity in hyperthyroidism*. Clin. Chim. Acta 5, 618.
- WIJDEVELD P. G. A. B. en A. P. JANSEN (1961) *Renal concentrating and water excreting capacity in hyperthyroidism*, in C. P. STEWART en TH. STRENGER *Water and Electrolyte Metabolism*, 172. Elsevier, Amsterdam.
- WIJNBLOED H. J. (1937) *Über die thyreotoxischen Krisen und ihre Behandlung, mit besonderer Berücksichtigung der Jodbehandlung*. Acta chir. scandinav. 79, 507.
- ZARAFONETIS C. J. D., J. D. MCMASTER, L. MOLTHAN en W. A. STEIGER (1956) *Apparent renal defect in sickle cell individuals*. Am. J. Med. Sc. 232, 76.
- ZONDEK H. (1930) *Coma Basedowicum*. Klin. Wchnschr. 9, 1999.

ERRATA

- pag. 23, regels 6 en 9: ABC *lees* ACB
- pag. 39, regel 20 : verloren gaat *lees* gedeeltelijk verloren gaat
- pag. 48, regel 22 : yan *lees* van
- pag. 133, patient van LEDEREN en LOPEZ PINTO, kolom
Concentrerend vermogen van de nieren :
Ureum dorsten *lees* dorsten
- pag. 141, regel 17 : nivaeu *lees* niveau
- pag. 153, regel 27 : 19 cases *leest* 20 cases
- pag. 173, regel 18 : STRENGER *lees* STRENGERS

STELLINGEN

- I Dehydratie speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van de zogenaamde thyreotoxische storm.
- II Er zijn goede argumenten voor de opvatting, dat de tegenstroom-multiplificatiefunctie van de lis van Henle beperkt is tot het gebied van de buitenste niermergzone.
- III De bepaling van de maximale tubulaire terugresorptie van water tijdens osmotische diurese ($T_m^c \text{ H}_2\text{O}$) is om theoretische en praktische redenen als nierfunctieproef inferieur aan de concentratieproef.
- IV De osmolaliteit van het plasma is de beste graadmeter voor het ontstaan van dehydratie.
- V In tegenstelling tot de mening van VAN BEUGEN c.s. (1961) kan de waterdiureseproef een goed criterium zijn voor de bijnierschorsfunctie bij anorexia nervosa. Vooral wanneer bij deze ziekte een gestoorde waterdiureseproef optreedt, tezamen met een omkering van het dag- en nachtritme van water, en wanneer beide afwijkingen in de wateruitscheiding door toediening van cortison te herstellen zijn, is een verminderde bijnierschorsfunctie zeer waarschijnlijk.
- VI Fibrinolyse door gebrek aan antifibrinolysine is een vorm van thrombopathie.
- VII α -Amylase is in staat om maltotriose om te zetten in maltose en glucose.
- VIII Aan ballontamponnade van de oesofagus en de maagfundus ter behandeling van bloedende oesofagusvarices zijn grote gevaren verbonden. Wanneer het bij patienten, bij wie geen operatieve mogelijkheden bestaan, niet gelukt om de bloeding tot staan te brengen door intraveneuze toediening van vasopressine, verdient het aanbeveling om ballontamponnade achterwege te laten.
- IX In gevallen van respiratiestoornissen bij zuigelingen of zeer jonge kinderen dient de mogelijkheid van een congenitaal lobair emfyseem overwogen te worden.
- X Bij de analyse van habituele vruchtdood verdient het aanbeveling om te zoeken naar een genitale infectie met *Listeria monocytogenes*.

- XI Slechthorendheid dient zo vroeg mogelijk herkend te worden. Het is daarom gewenst, dat het verkrijgen van een indruk over de gehoorsfunctie als een vanzelfsprekend onderdeel van de zuigelingenverzorging wordt beschouwd.
- XII In gevallen van dyshydrrose is het gewenst om te zoeken naar circulerende antilichamen.
- XIII De door VELIKOVSKY (1960) geopperde mogelijkheid, dat de Oedipus-sage de lotgevallen zou beschrijven van de pharao Amenophis IV (Echnaton) en zijn omgeving, stemt kritischer ten aanzien van de algemeen menselijke betekenis van het zogenaamde Oedipusconflict.
- XIV Wanneer de vertalers van het door de Katholieke Bijbelstichting gepubliceerde Nieuwe Testament het griekse woord *διδάχῃ* bij Matt. 7, 28 en bij Mark. 1, 22 weergeven door „*leer*”, wijken zij af van het hedendaagse nederlandse spraakgebruik.

BIBLIOGRAFIE

- I Proefschrift, Hoofdstuk IV, paragraaf 10.
- II Proefschrift, Hoofdstuk I, paragraaf 7.
- III Proefschrift, Hoofdstuk I, paragraaf 11.
- IV Proefschrift, Hoofdstuk III, paragraaf 3.
- V L. VAN BEUGEN, E. KROPVELD, J. DE GRAEFF, D. SMEENK en A. QUERIDO (1961) *Anorexia nervosa; een studie van 38 patienten*. Nederl. tijdschr. geneesk. 105, 464.
- C. L. H. MAJOOR, P. G. A. B. WIJDEVELD en P. J. J. VANMUNSTER (1957) *Gestoorde waterdiurese bij een patiente met anorexia nervosa*. Nederl. tijdschr. geneesk. 101, 1839.
- VI S. I. DE VRIES, M. A. J. BRAAT-VAN STRAATEN, E. MÜLLER en M. WETTERMARK (1961) *Fibrinolysie door het ontbreken van antifibrinolysine: een vorm van trombopathie*. Nederl. tijdschr. geneesk. in druk.

- VII A. P. JANSSEN en P. G. A. B. WIJDEVELD (1958) *α -(p-Nitrophenyl)maltoside as a substrate for the assay of amylase*. Nature (Londen) 182, 525.
- VIII H. O. CONN (1958) *Hazards attending the use of esophageal tamponade*. New England J. Med. 259, 701.
S. SHALDON en S. SHERLOCK (1960) *The use of vasopressin ('Pitressin') in the control of the bleeding from oesophageal varices*. Lancet II, 222.
- IX E. H. M. KAMPHUYS (1961) *Congenitaal lobair emfyseem*. Voordracht Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie, april 1961; wordt gepubliceerd in Arch. chir. neerl.
- X F. RAPPAPORT, M. RABINOVITZ, R. TOAFF en N. KROCHIK (1960) *Genital listeriosis as a cause of repeated abortion*. Lancet I, 1273.
- XI E. WHETNALL (1959) *What is hearing?* Lancet II, 403.
- XII J. W. H. MALI, K. E. MALTEN en F. C. J. VAN NEER (1961) *Eczeem van de handen*. Geneeskundige Bladen. Erven Bohn, Haarlem.
- XIII I. VELIKOVSKY (1960) *Oedipus and Akhnaton*. Sidgwick en Jackson, Londen.
H. C. RÜMKE (1958) *De neurotische 'doublures' van het menselijk lijden*. Derde Bundel Studies en Voordrachten over Psychiatrie, 173. Scheltema en Holkema, Amsterdam.
- XIV *Het Nieuwe Testament van Onze Heer Jezus Christus*. De Katholieke Bijbelstichting Sint Willibrord, Oegstgeest 1961.

